Der Einfluß des Rheumatikerserums auf das Farbstoff- und Farbstoff-Hyaluronidase-Spreading

Erich Kroth

1962

AUS DER
MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

Der Einfluß des Rheumatikerserums auf das Farbstoff- und Farbstoff-Hyaluronidase-Spreading

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Erich Kroth
aus München

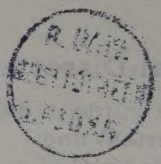
München 1962

A. Schubert, München 5, Corneliusstr. 21 · Telefon 221777

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof. Dr. W. SEITZ
Dekan: Prof. Dr. W. SEITZ

Tag der mündlichen Prüfung: 17. 7. 1962



MEINEM LIEBEN VATER

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Problematik	7
Eigene Versuche	18
Methodik	18
Hinweis auf die Tabellen	20
Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse	21
Diskussion	26
Zusammenfassung	28
Versuchsreihe I	29
Versuchsreihe II	39
Statistische Tabellen	49
Literaturverzeichnis	64

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Problematik 7
Eigene Versuche 18
Methodik 18
Hypnose und die Tabellen 20
Statistische Auswertung der Versuchser-
gebnisse 21
Diskussion 26
Zusammenfassung 28
Versuchsreihe I 29
Versuchsreihe II 39
Statistische Tabellen 49
Literaturverzeichnis 64

In der Pathogenese rheumatischer Erkrankungen ist in letzter Zeit neben einer gestörten Durchblutung vor allem die Bedeutung einer gestörten Permeabilität hervorgehoben worden. Die beim Rheumatismus gestörte Permeabilität, die von mehreren Autoren beschrieben wird, sei hier näher beleuchtet: (70)

ARMENTANO (2) vermutete, dass in den Fällen mit verringerter Kapillar-Resistenz die Kapillarwände nicht nur für rote Blutkörperchen, sondern auch gegenüber Eiweiss durchlässig sein müssen; er erwartete, dass die Erhöhung der Permeabilität der Kapillaren sich zuerst an der Eiweissdurchlässigkeit und erst bei stärkeren Graden durch eine Blutungsbereitschaft kundgäbe. Zur Untersuchung der Permeabilität verwandte ARMENTANO (2) die Methode von LANDIS (44).

Schon EPPINGER (22) demonstrierte eine Permeabilitätsstörung am Salamander durch Rheumatikerserum. Die vorwiegend kapillare Durchblutungsstörung soll durch mangelnden Abtransport der Gewebsstoffwechselschlacken und verminderten Antransport von Blutsauerstoff zwangsläufig eine lokale Gewebshypoxämie herbeiführen, die durch ein perikapilläres Ödem als Folge der gestörten Permeabilität mit einer zusätzlichen Erschwerung des Sauerstoffaustausches zwischen Kapillaren und Gewebe eine weitere Verstärkung erfährt. LEONHARTSBERGER und GOOD (45) führen ebenfalls die charakteristischen, aber nach TERBRÜGGEN (75) nicht spezifischen, histologischen und anatomischen Veränderungen der rheumatischen Prozesse auf langandauernde Hypoxämie zurück.

LEONHARTSBERGER (45) weist auf die Zusammenhänge zwischen sympathischer Reaktionslage und Permeabilitatsstörung hin. Für die Aufrechterhaltung einer normalen Gefässpermeabilität scheint das Hyaluronidase (Hy'ase)-Hyaluronsäure (Hy'säure)-System nach den Forschungen der letzten Jahre eine nicht unerhebliche Bedeutung zu besitzen. Die Aktivität der Hy'ase bzw. auch das Gleichgewicht zwischen Hy'ase und einer Anti-Hy'ase regulieren den Viscositätsgrad der extracellulären Grundsubstanz und damit im Hinblick auf die Gefässe deren Permeabilität. Ein vermehrter Abbau der Hy'säuren und damit einer Auflockerung des Zellgefüges durch eine vermehrte Hy'ase-Aktivität steigern die Permeabilität ins Pathologische.

JAHNKE (38) scheint nach den Arbeiten von MEYER und PALMER (51) die Hy'säure der wichtigste Bestandteil des Mesenchyms zu sein. Durch die Hydrolyse dieser Säure (Hy'ase) kommt es nachweislich zu einer Diffusionssteigerung in die mesenchymalen Gewebe.

SCHMIDT (67) und Mitarbeiter fanden unter 24 Patienten mit chronischer Polyarthritis 12 mal eine gesteigerte Kapillarfragilität, zweimal Grenzfälle, der Rest verhielt sich normal. Bei schubartiger Verschlechterung des Krankheitsbildes war eine Zunahme der Kapillarfragilität festzustellen. In zwei Fällen konnte nach Abklingen eines akuten Schubes Rückkehr zu normaler Kapillarresistenz beobachtet werden.

Eine Permeabilitätssteigerung durch Hy'ase, wie beim Rheumatismus, findet sich auch bei vielen exsudativen und allergischen Hautkrankheiten. Ferner wurden

bei allen diesen Erkrankungen auch die Mastzellen, besonders in der Umgebung der Gefässe, vermehrt gefunden. Diese produzieren ausser Heparin auch Hy'säure (3). In ihrem Auftreten könnte man einen Abwehrmechanismus gegen die gesteigerte Permeabilität erblicken (70).

In diesem Zusammenhang ist interessant, dass im Serum von Menschen, die an Infekten leiden, wie sie zum Rheumatismus führen, mit biologischen Methoden Substanzen nachweisbar sind, die eine Schädigung der Kapillarpermeabilität bedingen (72).

Ausgehend von der Tatsache der Permeabilitätsläsion lag es nahe, die Verhältnisse des Hy'ase-Hy'säuresystems bei rheumatischen Erkrankungen näher zu untersuchen (18). So wurde beim Rheumatismus mehrfach eine erhöhte Hy'aseaktivität bzw. auch Erniedrigung des Hy'aseinhibitors Heparin (54) oder eine erhöhte Heparintoleranz gefunden. Ferner sind nach DORFMAN (19), GOOD und GLICK (28) beim Rheumatismus unspezifische Hy'aseinhibitoren vermehrt, was von STEPANTSCHITZ (71) ebenfalls als Zeichen der beim Rheumatismus primär erhöhten Hy'aseaktivität gedeutet wird, wobei nach TERBRÜGGEN (75) der Abbau der Hy'ase durch die zwar kompensatorisch vermehrten, aber noch nicht ausreichenden Antifermente (Inhibitoren) nicht mit der Neubildung schritthält. Eine Zunahme der Spaltprodukte der Hy'säure, Glukuronsäure und Glukosamin (24, 69, 53) bestätigt die gesteigerte Hy'aseaktivität. Bereits KLINGE (42) hat die Bedeutung der systematischen Veränderung der Zwischensubstanz des Bindegewebes für die pathologisch-anatomische Definition des rheumatischen Fiebers und der rheumatischen Arthritis erkannt. Er war nicht der erste Beobachter der fibrinoiden Bindegewebsschädigung und ödematösen Durchtränkung der Grundsubstanz bei diesen Krankheiten, aber er erkannte zuerst die Bedeutung dieser Veränderungen für das Verständnis ihrer Pathologie. Das Vorkommen ähnlicher Veränderungen sensibilisierter Kaninchen führte ihn zu dem Schluss, dass das Zugrundegehen des Gewebes bei rheumatischen Erkrankungen beim Menschen der Überempfindlichkeit zuzuschreiben sei. Diese These hat weite Zustimmung gefunden. KLEMPERER (43) leugnete nicht die Rolle der Überempfindlichkeit bei einigen Krankheiten, die mit Vernichtung des Bindegewebes einhergehen. Trotzdem stimmte er auch nicht einer umfassenden Verallgemeinerung zu. Er glaubte auch, dass die Veränderungen der Zwischenzellsubstanz äusserste Aufmerksamkeit verdienen.

GUERRA (30) erkannte bereits 1946, dass das rheumatische Fieber eine Mesenchymerkrankung ist, die nicht durch die Giftkraft des ätiologischen Organismus, sondern durch seinen Angriffspunkt charakterisiert ist. GUERRA und BENSLEY (30) stimmen überein, dass das Bindegewebe in seiner Neubildung folgende Stadien durchläuft: Oedem - gelatinöse Grundsubstanz - argyrophile Fasern - Kollagenfasern im Frühstadium. In den Frühstadien wird die Durchlässigkeit in der Grundsubstanz extrem begünstigt, während die kollagenen Fasern, die das jugendliche Bindegewebe charakterisieren, die Durchlässigkeit herabsetzen, indem die Grundsubstanz durch die Fasern wieder ersetzt wird. Der Bedeutung des Spreading-Testes der Hy'ase am Bindegewebe liegt die Beobachtung von MEYER und PALMER (51) zugrunde, die da-

rauf hinweist, dass das erste Substrat des Bindegewebes und der mucoiden Strukturen die Hy'säure ist, aus der praktisch völlig die Bezirke, die vom Rheumatismus befallen sind, bestehen, wie z.B. Gelenke und Synovialflüssigkeit.

GOOD und GLICK (28) halten den ß-hämolytischen Streptokokkus mit für den Aktivator des rheumatischen Fiebers. MEYER (50) machte auf die Möglichkeit aufmerksam, dass die Hy'ase im oder befreit vom eindringenden Streptokokkus eine bedeutende Rolle in der Pathogenese des rheumatischen Fiebers spielt, wobei sie allmählich an dem Synovialgewebe, das reich an Hy'säure ist, und am Bindegewebe Schaden anrichtet.

Untersuchungen, die nachdrücklich die bei rheumatischem Fieber verbreitete Bindegewebsstörung hervorheben, zeigen eindeutig, dass diese ß-hämolytischen Streptokokkengruppen Hy'ase produzieren und unterstreichen diese Hypothese. Die Erforschung des spezifischen Anti-Hy'ase-Titers bei normalen Kindern und solchen, die an akuter Streptokokken-Infektion oder rheumatischem Fieber leiden, scheint zu zeigen, dass die Hy'ase regelmässig zusammen mit der Streptokokken-Infektion im Körper auftritt, welche sonderbarerweise rheumatischen Folgen vorausgeht. Die Hy'ase könnte folglich eine gewisse Rolle in der Pathogenese des rheumatischen Fiebers spielen.

GOOD und GLICK (28) benutzten zur quantitativen Auswertung der Aktivität der Hy'ase-Hemmung die viscosimetrische Methode. Sie verwandten dabei Blutproben von 25 gesunden Versuchspersonen im Alter von 18 bis 48 Jahren. Im Vergleich zu diesen jungen, gesunden Leuten wurde Blut von Patienten mit convalescentem, akutem und inaktivem rheumatischem Fieber benützt.

Die Autoren kamen zu folgenden Resultaten:

Signifikante Erhöhung des Hy'ase-Inhibitors wurde bei akutem, exsudativem, rheumatischem Fieber gefunden, während niedrige Werte, sogar in Richtung auf normale Werte, charakteristisch für das Serum von Patienten mit convalescentem und inaktivem rheumatischem Fieber sind.

Die Beziehungen der Höhe des Hy'ase-Inhibitors als Ausdruck der Reaktionslage des Patienten wurde erörtert, Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Formen rheumatischer Erkrankungen ("akuter" und chronischer Gelenkrheumatismus) und einem als gestört unterstellten Verhältnis der sauren Mukopolysaccharide zu denen sie abbauenden Fermente sind ferner erwogen worden (5, 40, 13, 60, 31, 76). Zweifellos nachweisbare quantitative und qualitative Abweichungen wurden speziell auf vermehrte Wirkung endogener und exogener Hy'ase zurückzuführen versucht. Inwieweit die im Gefolge akuter Entzündungen auftretende Erhöhung der Kapillarpermeabilität auch auf Veränderungen von mukopolysaccharidhaltigen Strukturen beruht, ist bisher ganz offen (49, 50, 24).

TERBRÜGGEN (75) nimmt eine gesteigerte Hy'aseaktivität beim Rheumatismus an. Er weist darauf hin, dass sich beim primär chronischen wie beim akuten Rheumatismus im Blut vermehrte Hy'sen nachweisen lassen sollen, die für den Abbau der Hy'säureester von Bedeutung sind. Weiter ist bedeutsam, dass bestimmte, für den akuten Rheumatismus wesentliche Streptokokkenarten in ihrer Kapsel reich-

lich Hy'ase bilden, so dass vielleicht ein Zusammenhang zwischen vermehrter Hy'-asebildung und rheumatischer Stützgewebsveränderung besteht. Bei lokaler Injektion der Hy'ase in die Gelenke entsteht nach TERBRÜGGEN (75) allerdings keine rheumatische Arthritis, sondern nur eine realtiv geringe seröse Entzündung und es ist noch nicht geklärt, ob die Hy'ase für die ersten Erscheinungen des rheumatischen Gewebsgeschehens von Bedeutung ist, oder ob sie lediglich bei den späteren Umformungen des Stütz- und Gelenkgewebes eine Rolle spielt. Dass aber die Hy'ase in irgendeiner Weise an der Entstehung der Veränderungen in der Grundsubstanz beteiligt ist, gehe, wie TERBRÜGGEN (75) meint, daraus hervor, dass der rheumatischen Erkrankung ein Anstieg der spezifischen Hy'ase und Antihy'ase vorausgeht. Er nimmt an, dass sich zwar normalerweise Ferment und Antiferment in ausgeglichenem Zustand befinden, dass aber vielleicht beim Rheumatismus der Abbau der Hy'ase nicht mit seiner Neubildung schritthält. Im Beginn des rheumatischen Geschehens dürfte eine Depolymerisierung der Grundsubstanz mit Anhäufung von sauren Abbauprodukten und einer Verschiebung des Gleichgewichtes zwischen Hy'säure und Hy'ase vorhanden sein. Dafür sprechen auch, wie oben schon erwähnt, histologisch die Farbreaktionen in der Grundsubstanz. Solche Veränderungen kommen aber auch bei nichtrheumatischen Erkrankungen vor, wie sie von KLEMPERER (43) als Kollagenkrankheiten zusammengefasst werden. Beim Rheumatismus handelt es sich aber nach TERBRÜGGEN (75) um eine besondere Reaktion des Mesenchyms, zu der noch das histiozytäre, grosszellige Granulom kommt.

GIBIAN (26) wies auf Ergebnisse mit chemisch-physikalischen und histochemischen Untersuchungen hin, nach denen bei entzündlicher und rheumatoider Arthritis (chronischer Gelenkrheumatismus) in den Gelenken und besonders in der Synovialflüssigkeit die Hy'säure sehr häufig vorkommt, aber qualitativ verändert (wohl niedriger polymer) ist; bei traumatischen Schäden sollen normale oder eher subnormale Mengen vorliegen, wie unter anderem SCHÜRCH (65) bestätigt. Die ermittelten Abweichungen werden aber nicht in jedem Fall für signifikant gehalten; sie bedürfen sicher auch mehrfach der Nachprüfung. Gleiches gilt für erhöhte Hexuronsäurewerte in der Serumglobulin-Fraktion von Rheumatikern (6).

RÖSSING (62) kristallisiert in seiner "Kritik der Hy'asetheorien bei rheumatischen Erkrankungen" zwei gegensätzliche Theorien heraus, zu denen als dritte die nur vereinzelt geäusserte Ansicht hinzukommt, dass das Hy'asesystem keinerlei pathogenetische oder sonstwie wesentliche Bedeutung für den Rheumatismus habe (35).

Nach der ersten Hy'asetheorie, die RÖSSING (62) herausstellt, liegt beim Rheumatismus eine vermehrte Hy'aseaktivität vor, während nach der 2. Theorie der lokalen Vermehrung niedriger polymerisierter Mucopolysaccharide eventuell in Verbindung mit verminderter Hy'ase-Wirksamkeit die wesentlichere Bedeutung zugemessen wird. Für die Annahme einer erhöhten Hy'ase-Aktivität werden folgende Argumente angeführt:

1. Bei akuten rheumatischen Erkrankungen lassen sich spezifische, gegen die Hy'-ase der hämolytischen Streptokokken gerichtete Anti-Hy'asen und unspezifische Hy'ase-Hemmstoffe (Inhibitoren) nachweisen. Entsprechend den Immunisierungs-

vorgängen wird dies als sinnvolle Abwehr gegen das schädliche Agens Hy'ase angesehen (62, 50, 19).

2. Bei Injektionen von Hy'ase in die Haut oder die Synovialmembran wurden histologische Zeichen einer Entzündung festgestellt (62).
3. Der Spreading-Test, als Ausdruck erhöhter Diffusion, wurde bei Rheumatikern erhöht gefunden (62).
4. Im Serum Rheumakranker wurde eine erhöhte Hy'ase-Wirkung nachgewiesen (31, 33).

RÖSSING (62) diskutiert bezüglich des Inhibitoranstieges bei akuten rheumatischen Erkrankungen folgende Punkte: Spezifische und unspezifische Inhibitoren lassen sich nicht nur bei rheumatischen Erkrankungen, sondern auch bei anderen infektiösen und entzündlichen Erkrankungen nachweisen (28, 29). In eigenen Untersuchungen konnte RÖSSING (62) zeigen, dass bei entzündlichen Erkrankungen (Angina, Diphtherie, Pneumonie, Tbc) im Verlauf der Krankheit ein Anstieg der Inhibitor-Werte eintritt, der nach Abklingen der Entzündung wieder abfällt. Es ist also die Inhibitor-Vermehrung keine spezifische Reaktion bei rheumatischem Fieber, die wahrscheinlich mit den Eiweissverschiebungen parallel geht. Spezifische Anti-Hy'asen waren bei den Untersuchungen von CAPRIO (11) auch bei gesicherten Fällen von akuten rheumatischen Erkrankungen nicht immer nachweisbar.

RÖSSING (62) sieht es daher keineswegs als erwiesen an, dass der Nachweis von Anti-Hy'asen und Inhibitoren Ausdruck einer pathogenetisch bedeutsamen Vermehrung der Hy'ase-Aktivität ist. In eigenen therapeutischen Versuchen, die inzwischen durch eine Reihe von Nachprüfungen bestätigt wurden (zit. Rössing) konnte er bei verschiedenen Formen rheumatischer Gelenkerkrankungen wesentliche Besserungen, teilweise völlige Beschwerdefreiheit durch lokale Applikation von Hy'ase erreichen. Diese Ergebnisse glaubte er nicht erklären zu können, wenn andererseits für das rheumatische Geschehen eine vermehrte Hy'aseaktivität entscheidend sein soll.

Als Erklärung für die histologischen Zeichen einer Entzündung nach Hy'aseinjektionen in die Haut gibt RÖSSING (62) an, dass diese keineswegs regelmässig auftreten. Ausserdem scheinen sie weitgehend von dem Reinheitsgrad der Hy'asen abhängig zu sein.

Der in der Haut ausgeführte Spreadingtest kann, so sagt RÖSSING (62) als Nachweis einer lokal erhöhten Diffusion angesehen werden. Von GUERRA (30), JAWORSKI (39) wurde gezeigt, dass das Spreading bei fast allen Rheumatikern im aktiven Stadium gesteigert ist. HARRIS und FRIEDMANN (34) fanden jedoch keine signifikanten Unterschiede gegenüber Nichtrheumatikern. Auch COSTE und M. (15) fanden keine Differenzen gegenüber Gesunden. Es ist zudem unbewiesen, dass es sich bei der gefundenen Diffusionssteigerung um eine ausschliessliche Wirkung von Gewebs-Hy'asen handelt, da auch noch einige andere Spreading-Faktoren nachgewiesen werden konnten (im Gewebe, Serum und Urin). Eine Verstärkung des Spreadingtestes ist auch bei Schwangeren zu zeigen (9), obwohl gerade in der Schwangerschaft so gut wie nie frische rheumatische Erkrankungen auftreten und sehr oft be-

stehende Erkrankungen sich bessern.

Obwohl von vielen Autoren eine erhöhte Hy'aseaktivität angenommen wurde, konnte im Serum bisher keine Hy'ase nachgewiesen werden (62). Hierfür wurde die schnelle Inaktivierung verantwortlich gemacht. Nur HARTMANN und M. (33) glauben, indirekt an dem Verschwinden der Hy'säure-Zacke im Elektrophoresediagramm nach Zusatz von Rheumatikerserum die Anwesenheit von aktiver Hy'ase nachgewiesen zu haben. Diese Versuche bedürfen noch der Nachprüfung und der Kontrolle bei anderen Erkrankungen. Immerhin sind sie als gewichtiges Argument zu betrachten. RÖSSING (62) habe seine Versuche in dieser Richtung noch nicht abgeschlossen.

Hinsichtlich der zweiten Theorie RÖSSINGs (62), die eine Störung im Hy'säure-Auf- und Abbau annimmt, werden folgende Punkte angeführt:

1. Bei rheumatischen Gelenkprozessen lässt sich eine Vermehrung der Mukopolysaccharide in der Synovialflüssigkeit nachweisen. Hierbei ist aber der normale Abbau, wahrscheinlich auch der Aufbau, gestört. Dies kommt in dem Nachweis von vorwiegend niederpolymeren Mukopolysacchariden zum Ausdruck.
2. Durch ACTH, Ultraschall und Hy'ase-Injektionen wird diese Vermehrung der Hy'säure und der Chondroitin-Schwefelsäure aufgehoben.
3. Durch lokale Hy'ase-Injektionen lässt sich die gestörte Diffusion (lokales Ödem) wieder normalisieren und die Beschwerden und Funktionsstörungen werden in vielen Fällen von entzündlichen und degenerativen Gelenkprozessen wesentlich gebessert.

Was die Vermehrung der Mukopolysaccharide bei rheumatischen Gelenkprozessen in der Synovialflüssigkeit anbelangt, so wurde sie von RAGAN und MEYER, SCHÜRCH und M., ROPES, RIMMINGTON nachgewiesen (zit. 62). RÖSSING (62) konnte zeigen, dass bei einseitigen Gelenkerkrankungen wesentlich höhere Hy'säure-Mengen nachweisbar waren, als in den entsprechenden gesunden Gelenken. So fand er bei einem an Coronarsklerose gestorbenen Patienten, der seit Jahren an einer Arthrosis deformans nur eines Kniegelenkes litt, am Stufenfotometer 2550 Skaleneinheiten Hy'säure, in dem gesunden Knie dagegen nur 250. In dem erkrankten Knie eines an Nephrosklerose Verstorbenen zeigten sich 2430, in dem gesunden Knie 720 Skaleneinheiten. RAGAN und MEYER (52) fanden in kranken Gelenken die gleiche Konzentration an Hy'säure wie am gesunden Gelenk. RÖSSING (62) stimmt hier SCHÜRCH und M. (64) zu, dass sich bei Berücksichtigung des erheblich grösseren Volumens für das kranke Gelenk absolut eine erheblich grössere Hy'säure-Menge ergibt. Die meist geringere Viskosität spricht für das Vorliegen von niederpolymeren Hy'säuren.

Da die meisten rheumatischen Veränderungen sich an den Gelenken abspielen, erscheint es durchaus naheliegend und plausibel, dass die lokale Vermehrung der Mukopolysaccharide am Orte der Erkrankung in pathogenetischem Zusammenhang mit dieser Erkrankung steht. Dies wird um so wahrscheinlicher, wenn man feststellt, dass unter der Einwirkung von ACTH oder Ultraschall, also zwei wirksamen Rheumamitteln, die Hy'säure-Produktion nachlässt oder völlig sistiert. Man vergleiche hierzu die elektrophoretischen Untersuchungen von SCHÜRCH und M. (65) und HUNZIN-

GER und M. (37). Durch intraartikuläre oder subcutane Injektion über den Gelenken von Hy'ase -RÖSSING (62) benutzte Kinetin Schering- erreichte er in gleicher Weise ein Verschwinden bzw. einen Abbau der vermehrten Hy'säure und Chondroitin-Schwefelsäure (Ch-Schwefelsäure).

Eine Hy'ase-Injektion in das Gelenk oder deren Umgebung bessert die Diffusion im Bereich der ödematös geschwollenen Gelenkknorpel. Das Ödem wird verteilt und resorbiert. In nunmehr 100 Fällen von entzündlicher oder degenerativer Gelenkerkrankung konnte RÖSSING (62) diese entquellende Wirkung feststellen. Wesentliche Besserung, oft sogar völliges Verschwinden der Schmerzen und Funktionseinschränkungen wurden beobachtet.

Zur Frage, ob die therapeutische Wirksamkeit lokaler Hy'ase-Injektionen in den Gelenkspalt, wie sie RÖSING (62) vornahm, als Gegenbeweis gegen eine beim Rheumatismus angenommene Steigerung der Hy'aseaktivität anzusehen ist, muss eine gerichtete Permeabilitätswirkung der Hy'ase diskutiert werden. Klinisch stellt sich STEPANTSCHITZ (71) den Vorgang so vor, dass durch eine weitere Erhöhung der Permeabilität der Abtransport der in der Umgebung der erkrankten Gelenke angesammelten Flüssigkeit ermöglicht wird, wodurch es zu einer lokalen Entquellung kommen kann. Auch kann man sich vorstellen, dass ein etwaiger Gelenkerguss durch eine zunächst vorgenommene, lokale Hy'ase-Injektion besser abtransportiert werden kann. Auf experimentelle Untersuchungen zur gerichteten Permeabilitätswirkung weist WILHELMI (77) hin. Er konnte zeigen, dass bei Ratten intraperitoneal injizierte Ringerlösung sowohl durch Hy'ase als auch durch Heparin und Phenylbutazon, die ihrerseits in vitro einen Anti-Hy'ase-Effekt besitzen, zur beschleunigten Resorption gebracht werden kann.

HEINLEIN und RATHSCHECK (35) fassten in ihrer dritten Theorie über die Hy'ase-Aktivität die neuen Hypothesen vom Rheumageschehen dahin zusammen, dass Störungen im Hy'ase-Hy'säure-System in der Weise vorliegen, dass entweder Hy'säure schlecht gebildet wird und infolgedessen nicht ihre normale Barrierenfunktion ausüben kann, oder aber, dass letztere durch die vermehrte Hy'ase gestört wird (s.o. RÖSSING (62)). Der Effekt wäre in beiden Fällen ein ähnlicher. Dass aber Hy'ase rheumatische Veränderungen hervorrufen könnte, glaubt RATSCHECK (35) an Meerschweinchen widerlegen zu können. Er stellte dabei fest, dass bei Tieren, die mit ACTH, Ultraschall und anderen Rheumamitteln, wie sie RÖSSING (62) beschreibt, vorbehandelt wurden, die Ergebnisse stark schwankten und dass eine sichere Hemmungswirkung gegenüber der Hy'ase keinesfalls vorliege. Deshalb scheint es nach der dritten Rheumatheorie von RATHSCHECK (35) unwahrscheinlich, dass die Hy'ase beim Rheuma eine wesentliche Rolle spielt, wie ihm überhaupt die Bedeutung von Störungen im Hy'säure-Hy'ase-System für das rheumatische Geschehen sehr fragwürdig erscheint.

RÖSSING (62) selbst neigt nicht zuletzt auf Grund seiner eigenen Untersuchungsergebnisse und therapeutischen Erfolge, zu der Ansicht, dass wahrscheinlich weder die Erhöhung der Hy'ase-Aktivität noch die lokale Vermehrung der Hy'säure allein als pathogenetisch wesentliche Faktoren anzusehen sind. Die Störungen des normalerweise vorhandenen bzw. auf regulatorischem Wege stets wieder

ausbalancierten Gleichgewichtes von Substrat und Ferment dürfte von entscheidender Bedeutung sein. Dabei kann sowohl ein Überwiegen der Hy'säure-Produktion oder ein unzureichender Abbau infolge fehlender oder gehemmter Hy'ase-Funktion vorhanden sein.

Dass entzündliche Exsudate, wenn nicht immer, so doch häufig, merkliche, ihre Viskosität verursachende Hy'säuremengen enthalten, wiesen PIEPER und HEINE (55) mit der Schlierenbildung im Elektropherogramm nach (sie beschleunigt die Erythrozytensenkung und kann die "Senkungsbremsung" teilweise aufheben). Die sog. Rivalta-Reaktion (Trübung beim Ansäuern) wird nach GIBIAN (26) anscheinend auch von anderen Komponenten (Nucleinsäuren und dgl.) neben der Hy'säure beeinflusst (9).

So konnten BAGGI und PRODI (7) in experimentell entzündeten Geweben Hexosamin (als Zeichen von Hy'säure) nachweisen; die Serum Hexosaminsteigerung betraf jedoch nur den Protein-Anteil. Eine Verminderung des Chondroitin-Sulfatgehaltes der Gelenkknorpel bei entzündlichen wie degenerativen Prozessen wies RÖSSLER (63) nach.

In dieser Richtung des Hy'säure-Abbaues bei entzündeten Geweben arbeiteten auch ROBBES, GIL, GUERRA (59) und JAWORSKI (39). Das "Spreading" mit und ohne Hy'asezusatz soll danach gelegentlich verstärkt sein, was aber nicht allgemein bestätigt werden konnte. Auch die verminderte Grösse von Cantharidenblasen wurde hier als Zeichen einer Störung der Grundsubstanzbildung interpretiert (47). Ein chemischer Vergleich normaler und knötchenhaltiger (typisch für rheumatische Veränderungen) Gewebe, zeigte, dass die Knötchen sicher nur in ganz geringen Mengen Hy'säure oder Ch-Schwefelsäure enthalten können (70).

Positive Beweise verstärkter Hy'ase-Aktivität in den Geweben fehlen bisher vollständig (z.B. auch in Rheumatikersynovia, wie ROPES (61) und SUNDBLAD (72) anführen), obwohl ja gerade hier die Hy'säure niedriger viskös bzw. polymer gefunden wird (allerdings waren die bisher angewandten Fermentnachweismethoden vielleicht auch oft nicht empfindlich genug). Im Serum von Rheumatikern findet sich, wie GIBIAN (27) angibt, zumindest bei den akuten Fällen, nicht bei chronischen, weniger Hy'ase-Aktivität als normal.

Van REY und FINCKH (58) führten mit der Gibian'schen Methode (Bestimmung des Viscositätsabfalles nach mehrstündiger Inkubation des Substrat-Fermentgemisches) Hy'ase-Aktivitätsbestimmungen mit Patienten-Seren von rheumatischen Krankheitsbildern durch. Sie kamen zu folgendem Schluss:

Es scheint die mukolytische Aktivität von der Akuität des Prozesses abhängig zu sein. Während die akuten rheumatischen Prozesse durchwegs erheblich erniedrigte Werte boten, lagen die Befunde bei sechs chronisch-rheumatischen Prozessen trotz zum Teil beschleunigter BSG und verändertem Serumeiweiss-Bild innerhalb der Norm. Nur in einem Fall mit primär chronischer Polyarthritis und essentieller Hypertonie, dessen Serum zudem ausnahmsweise erst nach zweitätiger Aufbewahrung untersucht worden war, erhielten van REY und FINCKH (58) eine erniedrigte mukolytische Aktivität.

Wenn die auf Grund theoretischer Überlegungen vertretene Hypothese richtig ist, dass beim Ödem durch eine vermehrte Hy'ase-Aktivität im Gewebe die H_2O-Bindungsfähigkeit gesteigert wird, würde nach den Befunden von van REY und FINCKH (58) einem erhöhten Gewebsspiegel ein verminderter Serumsspiegel entsprechen. Ein derartiges gegensinniges Verhalten liesse sich z.B. durch ein Abfliessen des Fermentes mit dem Flüssigkeitsstrom vom Blut ins Gewebe bzw. durch eine Blockierung des Fermentnachschubes aus dem Gewebe erklären, oder aber auch durch einen kompensatorischen Anstieg des Seruminhibitors. Nach RAGAN (52) ist bei peripheren Ödemen auch die Viscosität der hyaluronsäurehaltigen Gelenkflüssigkeit erniedrigt, was man auf eine gesteigerte Aktivität der Gewebshy'ase zurückführen könnte. Exakte Messungen der Hy'ase-Aktivität und der Inhibitoren im lebenden Gewebe lägen bisher nicht vor, und es gelang ihnen selbst auch nicht mit der Cantharidenblasen-Methode von BARTELHEIMER (8) Gewebssaft von konstanter Zusammensetzung und reproduzierbarer mukolytischer Aktivität zu gewinnen und mit dem Serum zu vergleichen. Ohne einen solchen direkten Vergleich seien Schlussfolgerungen aus ihren Befunden bei den Ödemen und Höhlenergüssen nicht möglich.

Bei fieberhaften und nichtentzündlichen Prozessen, nicht aber beim chronischen Rheumatismus sahen sie im Widerspruch zu der Vermutung von BÜCHNER und SCHÖNE (10) meist eine erhebliche Erniedrigung der mukolytischen Aktivität, die in einer gesetzmässigen Relation zum klinischen Bild zu stehen scheint. Dieser Befund entspricht insofern den Ergebnissen anderer Autoren (28,29), als diese bei akuten Infekten und akutem Rheumatismus und auch bei künstlichem Fieber einen signifikanten Anstieg der thermolabilen Hy'ase-Inhibitoren im Serum fanden, während der gleiche Inhibitor bei Patienten mit abheilendem oder inaktivem chronischem Rheumatismus im Vergleich mit Gesunden eher erniedrigt war. Es läge daher nahe, anzunehmen, dass auch ihre Befunde bei diesen Erkrankungen auf der Wirkung eines solchen Hemmkörpers beruhe. Eine relativ hohe mukolytische Serumaktivität bei chronischen Rheumatikern fanden HARTMANN und MATIJEVIC (33) mit ihrer elektrophoretischen Methode.

Inwieweit eine Verminderung der Hy'ase-Aktivität auf Vermehrung der unspezifischen Inhibitoren beruht, lässt GIBIAN (26) offen. Die Bildung charakteristischer Rheumatknötchen bei entsprechenden Patienten durch Hy'ase-Injektionen wie sie MASSEL, COEN und JONES (46) vornahmen, ist ein bisher nicht wieder erhobener Einzelbefund geblieben. Die Ansichten für und gegen eine Beteiligung von Hy'ase an der Pathogenität des Rheumatismus sind in der Literatur (zit. bei 62) ausführlich diskutiert worden. Wahrscheinlich wird schon im Hinblick auf deren verschiedene Erscheinungsformen eine einheitliche und eindeutige Antwort nicht zu erwarten sein; zweifellos sind die die Hy'säure betreffenden qualitativen und quantitativen Abweichungen leichter feststellbar als die dazu führenden Ursachen . Hier, wie bei den anderen "Kollagen-Krankheiten" ist es nach GIBIAN (26) von fraglicher Berechtigung, ein normalerweise im Gleichgewicht befindlich gedachtes Hy'säure-Hy'ase-System als gestört anzunehmen. DURAN-REYNALS (21), CLEAN (16), KENDALL (41) und besonders CROWLY (17) wiesen im Gegensatz zu Angaben von GIBIAN (26)

bei der akuten Polyarthritis eine vermehrte Hy'ase-Aktivität nach. Sie beobachteten, dass verschiedene Mikroorganismen, die mehr als 200 Stämme hämolytischer Streptokokken umfassen, Hy'ase produzieren oder schon besitzen. Die Hy'ase bakteriellen Ursprungs oder von testikulärem Extrakt, die GUERRA (30) in seiner Arbeit in einer 1 % Verdünnung verwandte, zusammen mit 1 % Evans-blue-Lösung beim Menschen oder India-Tinte 1 : 2 bei Kaninchen, vergrössert die Ausbreitung der Farben mittels enzymatischer Aktivität. Dabei hydrolisiert die Hy'ase die Hy'säure in der Grundsubstanz, indem die Viskosität abnimmt und dadurch das Durchdringen von Flüssigkeiten, Exsudaten und pathogenen Mikroorganismen begünstigt. Die orale oder intravenöse Gabe von Natriumsalicylsäure hemmte den Spreading-Effekt der Hy'ase bei Kaninchen und Menschen. Auch haben die Autoren bei intradermaler Farbstoffinjektion eine erhöhte Farbstoffdiffusion gefunden, besonders bei Hy'asebeigabe, wobei Salicylsäure ebenfalls die Hy'ase-Wirkung hemmte. Diese Versuche weisen auf die Bedeutung der Hy'ase bei der akuten Polyarthritis hin. SEIFTER und M. (69) beschrieben den Einfluss der Hy'ase und Steroide auf die Permeabilität der Synovialmembran. Da die Wirkung der Hy'ase und der Steroide auf Menschen "in vivo" zuvor nie untersucht wurde, wählten sie zu diesem Zweck die Synovialmembran von Kaninchen und Menschen. Die Synovialmembran-Flüssigkeit enthält Hy'säure und wird bei der Arthritis verändert. Diese Veränderung wurde einer spezifischen Wirkung auf die Hy'säure durch die Hy'ase zugeschrieben. Arthritis wurde erfolgreich durch die Anwendung von Compound E oder ACTH, das dieses Nebennierenrindenhormon freisetzt, behandelt. SEIFTER und M. (69) stellten fest, dass die Hy'ase die normale Synovial-Barriere schwächt, indem es deren Permeabilität vergrössert. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass ein Nebennierenrinden-Extrakt die Permeabilität der Synovialmembran verminderte und dem Hy'aseeffekt entgegenwirkte. Ausserdem war die Wirkung der Adrenocorticoide deutlicher, wenn sie durch die Alarmreaktion endogen freigesetzt wurden. Östrogene verminderten ebenfalls die Permeabilität der Synovialmembran.

SCHLIEPHAKE und SMETS (66) nahmen an, dass das Verhalten der Hy'ase unter dem Einfluss von Moorbädern bei Rheumakranken grosse Bedeutung hat. EVERS (23) fand bei Gesunden einen Mittelwert der Hy'ase von 7,5, bei der chronischen Polyarthritis von 12,1 und bei den Arthrosen von 25,6. HILLER (36) konnte nachweisen, dass durch Huminsäure-Bäder die Aktivität der Hy'ase vermindert, bzw. selbst bis zur Norm zurückgeführt werden kann. (SCHMIDT (68) konnte zeigen, dass es nach Moorbädern zu einer vermehrten Cortisonbildung kam). Gerade hierin läge nach SCHLIEPHAKE (66) die wichtigste Wirkung der Moortherapie bei diesen Krankheiten.

So wie HILLER (36) durch Huminsäure-Bäder die Hy'ase-Aktivität vermindern konnte, so konnte GUERRA und BENSLEY (30) durch Gentisinsäure ebenfalls eine Hemmung der Hy'ase-Vermehrung herbeiführen. Die Arbeiten von ROBBES, GIL und GUERRA (59) haben erhärtet, dass Gleichgewichtsstörungen im Hy'säure-Hy'ase-System und die sich daraus ergebende Permeabilitätssteigerung bei der akuten Polyarthritis ein ausserordentlich wichtiges Glied in der Reaktionskette darstellen. Da Gen-

tisinsäure (Abbauprodukt der Salicylsäure), die eine spezifisch periphere Wirkung bei bindegeweblichen Stoffwechselstörungen hat, die Hy'ase hemmt (GUERRA und BENSLEY (30)), kann die Diffusionserhöhung im Spreading-Test von der stabil gebliebenen Hy'säure verhindert werden.

Untersuchungesbefunde und Ansichten über eine Permeabilitätsstörung bei der Polyarthritis und insbesondere über deren pathogenetische Bedeutung schwanken nach den hier aufgeführten Angaben beträchtlich. Auch wird die Rolle einer etwaigen vermehrten Hy'aseaktivität in diesem Geschehen unterschiedlich beurteilt. Desgleichen wurde bisher nicht genügend herausgearbeitet, in wieweit die genannten pathologischen Vorgänge der akuten und der chronischen Polyarthritis gemeinsam sind. Wenn bei der akuten Polyarthritis der Streptokokkengenese die entscheidende Bedeutung beigemessen wird, so bleibt offen, welche Ursache einer etwaigen Permeabilitätsstörung bei der chronischen Polyarthritis zuzuschreiben ist. In der vorgelegten Arbeit sollte deshalb im Farbstoff-Spreading-Test mit und ohne Hy'asezusatz bei weissen Ratten mit Rheumatikerserum im Vergleich zu Normal-Mischserum untersucht werden, ob sich eine Beschleunigung der Farbstoffausbreitung findet. Es wurden für die Ursache nur sichere chronische Polyarthritiden herangezogen, deren Diagnose auch durch den serologischen Nachweis des Rh-Faktors gesichert werden konnte. Dieser Versuchsreihe wurden Seren von Patienten gegenübergestellt, die an Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises litten, die nicht durch das Vorhandensein des Rh-Faktors charakterisiert waren und aus Arthrosen, arthrotisch-arthritischen Mischformen und RF-negativen Polyarthritiden bestanden.

Nach Beleuchtung der verschiedenen, zum Teil sich nicht deckenden Ansichten über das Auftreten von vermehrter Permeabilität und Hy'aseaktivität bei Rheumatikern, möchten wir über ebenfalls in gleicher Richtung angesetzte Versuche berichten. Unsere Versuche beruhten auf der Auswertung des "Spreading-Testes".

In Anbetracht der sich teils widersprechenden Ansichten über das Vorliegen einer vermehrten Hy'aseaktivität bei Rheumatikern, wurde nach einer Versuchsanordnung gesucht, die zwar mit dem Serum der Rheumakranken arbeitet, sonst aber unabhängig vom Patienten selbst ist. Das es sich auf der anderen Seite vermutlich um Vorgänge in vivo handelt, wurde von reinen in vitro Versuchen abgesehen. Es wurde mit männlichen, weissen Ratten gearbeitet, bei denen MATHIES und M. (48) bereits zahlreiche Untersuchungen bezüglich des Einflusses verschiedener Substanzen auf das Hy'ase-spreading durchgeführt haben. Die unten ausführlich beschriebene Methode erlaubt dabei einen Einblick in die Beeinflussung der Permeabilität des reinen Farbstoffes und andererseits des durch Hy'asezusatz geförderten Spreading-Effektes. Es war nachzuweisen, ob ein vermehrtes Spreading mit Rheumatikerserum ausgelöst wird und ob Unterschiede bei verschiedenen Krankheitsformen bestehen.

EIGENE VERSUCHE

Methodik

Bestimmt wurde jeweils der Einfluss dreier Substanzen auf die Permeabilität der Bauchhaut der Versuchstiere, nämlich

physiologische Kochsalzlösung (NaCl),
Normalmischserum (NS),
Rheumatikerserum (RS).

Bei dem Normal-Serum handelt es sich um ein gepooltes Serum, das von gesunden Versuchspersonen stammt, die damit nicht offensichtlich an Rheuma erkrankt waren. Jede dieser drei Substanzen wurde einmal zusammen mit einer reinen Farbstoff-Quaddel und einmal mit einer Farbstoff + Hy'ase-Quaddel gesetzt. Die Methodik des angewandten Spreading-Testes ist die gleiche, wie sie in anderen Arbeiten zur Bestimmung der Hyaluronidase-Hemmung verwandt wurde (MATHIES und M. (48)).

Die zum Experimentieren, speziell Quaddeln, benötigten Versuchsgeräte, seinen hier im einzelnen besprochen. An Spritzen verwandten wir sechs Tuberculin-Spritzen (1 ccm), zwei Rekordspritzen (2 ccm), drei Glasspritzen (2 ccm). Für die Äthernarkose der Ratten benutzten wir einen rechteckigen Glaskasten (ca 15 x 15 x 25) mit abnehmbarem Metalldeckel. Die Ratten waren in zwei getrennten, vergitterten Metallkästen untergebracht, für bereits narkotisierte und noch wache Tiere. Zum Abrasieren der Rattenhaut bedienten wir uns des hautschonenden Haarentferners "Pilca mit Bac 43 (Pericid)". Ausserdem waren notwendig: sechs rechteckige Aufspannbretter mit Gummihaltern, Zellstoff zum Säubern der rasierten Bauchhaut, eine Uhr zum Zeitablesen, ein Tintenstift für die Farbfleckabgrenzung und ein Ritzinstrument zum Auftragen auf Röntgenfilme, die vorher von der lichtempfindlichen Schicht gereinigt wurden.

Als Stoffe dienten uns ausser den oben erwähnten NaCl, NS, RS, Schering-Kinetin (150 E) als Hyaluronidase und Evans-blue als Farbstofflösung. Mit Äther und Evipan narkotisierten wir die Ratten.

Das Ansetzen der Lösungen (pro Patienten-RS) beanspruchte etwa ein Viertel der täglichen Arbeitszeit von sechs Stunden. Zunächst mussten fünf Reagenzgläser vorhanden sein: zwei davon wurden mit je 1 ccm RS und NS gefüllt, in den anderen wurden folgendermassen Lösungen angesetzt: (Zum Aufziehen der Farbstoff- und NaCl-Lösung, sowie des RS und NS benützten wir die zwei 2 ccm Rekordspritzen und die zwei Glasspritzen (1 ccm))

1. Glas
   Ansatz für NaCl: 1 ml Farbstoff + 1 ml NaCl (0,9 %)
2. Glas
   Ansatz für RS: 1 ml RS + 1 ml Farbstoff
3. Glas
   Ansatz für NS: 1 ml Farbstoff + 1 ml NS

Nun wurde in einem zweiten Ansatz zu jedem der drei Reagenzien, NaCl, RS und NS folgendermassen in einer Ampulle Hy'ase angesetzt:

1. Ampulle
   150 E Hy'ase + 1 ml Farbstoff + 1 ml NaCl.
2. Ampulle
   150 E Hy'ase + 1 ml Farbstoff + 1 ml RS
3. Ampulle
   150 E Hy'ase + 1 ml Farbstoff + 1 ml NS

Nachdem die Lösungen so angesetzt und gut durchgemischt waren, wurden die bereitliegenden sechs Tuberkulin-Spritzen (1 ccm) aufgezogen. Jede Tuberkulinspritze wurde nach den aufgezogenen, oben besprochenen Flüssigkeiten mittels Pflasterstreifen beschriftet.

Als Objekte für die experimentellen Tierversuche dienten uns weisse, männliche Ratten mit einem Gewicht zwischen 160-220 g. Zu leichte und zu schwere Tiere wurden nicht verwendet, da bei kleinen, daher meist zu leichten Ratten, die Oberfläche zum Quaddelsetzen nicht ausreicht, bei zu schweren aber das Fell zu dicht und der Bauch zum Intracutanspritzen zu adipös ist und damit die Grössenwerte der einzelnen Quaddeln verschoben werden.

Es war zweckmässig, die Ratten vor dem Ansetzen der Lösungen bereits zu narkotisieren, da sie ca. eine viertel bis eine halbe Stunde zum Einschlafen benötigten. Nach der Äthernarkose wurde Evipan, in einer Menge, die dem Gewicht des Tieres entspricht, gespritzt.

Es entsprechen: 100 g d. Ratte - 0,3 ml Evipan
110 g d. Ratte - 0,33 ml "
120 g d. Ratte - 0,36 ml "
130 g d. Ratte - 0,39 ml "
140 g d. Ratte - 0,42 ml "
150 g d. Ratte - 0,45 ml "
160 g d. Ratte - 0,48 ml "
170 g d. Ratte - 0,51 ml "
180 g d. Ratte - 0,54 ml "
190 g d. Ratte - 0,57 ml "
200 g d. Ratte - 0,60 ml "
210 g d. Ratte - 0,63 ml "
220 g d. Ratte - 0,66 ml "
230 g d. Ratte - 0,69 ml "
240 g d. Ratte - 0,72 ml "

Insgesamt wurde das Serum von 20 "Rheumatikern" untersucht; zehn dieser "Rheumatiker" lieferten bei dem RF-Test mit dem Latex-Schnelltest ein positives Ergebnis (RF - positiv), die übrigen zehn lieferten bei dem RF-Test ein negatives Ergebnis (RF - negativ).

Für jeden dieser 20 Patienten wurde die Ausbreitung des Spreadings an sechs

verschiedenen Versuchstieren geprüft. Jedem dieser Versuchstiere wurden dabei sechs Quaddeln gesetzt, nämlich je drei reine Farbstoffquaddeln mit je einer der drei Substanzen und je drei Farbstoff + Hy'asequaddeln ebenfalls mit je einer der drei Substanzen. Diese sechs verschiedenen Quaddeln werden wir weiterhin als die sechs "Verfahren" des Versuches bezeichnen, Um etwaige Einflüsse der Lokalisation der Quaddeln auf die Wirkung der Verfahren auszuschliessen, wurde die Lokalisation bei den sechs Tieren jeweils verschieden gewählt. Die Form, in der dies geschehen ist, ergibt sich aus dem nachstehenden Schema:

Schema 1:	NaCl	NaCl	Schema 4:	RS	RS
	RS	RS		NaCl	NaCl
	NS	NS		NS	NS
Schema 2:	NaCl	NaCl	Schema 5:	NS	NS
	NS	NS		NaCl	NaCl
	RS	RS		RS	RS
Schema 3:	RS	RS	Schema 6:	NS	NS
	NS	NS		RS	RS
	NaCl	NaCl		NaCl	NaCl

Die vertikale Richtung in dem Schema entspricht bei dem jeweiligen Versuchstier der Richtung vom Zwerchfell zu den Leisten.

Die linke Bauchseite wurde mit den Lösungen ohne Hy'ase bequaddelt, auf die rechte Bauchseite setzten wir die Quaddeln mit Hy'ase und zwar jeweils eine Farbstoff-Quaddel (F) und eine Farbstoff + Hy'ase-Quaddel (FH) nebeneinander in gleicher Höhe. Die Quaddeln wurden mit 12er Kanülen gesetzt und zwar wurde die Bauchhaut mit der linken Hand leicht angehoben, mit der rechten wurde die Kanüle zuerst etwas tiefer in die Subcutis eingeführt, dann vorsichtig nach oben in die Cutis geschoben, bis die Kanülen-Öffnung durchschimmerte. Jetzt wurden 0,1 ccm der nach den Schemen bestimmten Flüssigkeit eingespritzt. Am Ende der Quaddelsetzung wurde die Zeit aufgeschrieben. Nach 10 Minuten wurde jede Quaddel abgelesen. Das "Ablesen" ging folgendermassen vor sich: Mit dem feuchten, gespitzten Tintenstift wurde das Ende der Ausbreitung der gefärbten Flüssigkeit kreisförmig abgepunktet. Danach wurde ein abgewaschener Röntgenfilmstreifen (für die Abtragung der sechs Quaddeln ungefähr zugeschnitten) auf die Farbstoffflekken aufgelegt und mit einem spitzen Ritzinstrument die Begrenzung eingeritzt und später der Flächeninhalt planimetrisch bestimmt. An die Kopfseite des Röntgenstreifens kam die Nummer und das Gewicht der Ratte, das Schema und das Datum der Quaddelsetzung.

Hinweis auf die Tabellen

Versuchsreihe I

Ergebnisse dieser Versuchsreihe (Untersuchungen an RF-positiven Polyarthritikern) befinden sich in den Tabellen 1-10.

Versuchsreihe II

Ergebnisse dieser Versuchsreihe (Untersuchungen an RF-negativen Patienten mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises) befinden sich in den Tabellen 11-20.

Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse

1. Statistisches Modell und Methodik

Primäre Aufgabe der statistischen Auswertung von Versuchsergebnissen ist es, die Gesamt-Variabilität der beobachteten Messwerte in diejenigen Bestandteile aufzuspalten, die durch systematische Faktoren bedingt sind und denjenigen Bestandteil, der als zufällig bzw. als Versuchsfehler angesehen werden muss.

Berücksichtigt man zunächst nur das Verhalten der 6 mit dem gleichen "Rheumatiker-Serum" behandelten Tiere, so ergeben sich die nachstehenden systematischen Faktoren:

individuelles Reaktionsniveau der Versuchstiere;
Wirkung der 6 Verfahren;
Lokalisation der Quaddeln.

Geht man von einem linearen statistischen Modell aus, so kann man den Einfluss dieser Faktoren auf die Gesamt-Variabilität der Messergebnisse mit Hilfe einer Varianz-Analyse bestimmen. Diese Varianz-Analyse liefert gleichzeitig in Form der "Rest-Varianz" denjenigen Anteil der Variabilität der Messwerte, der nicht mehr durch den Einfluss der oben genannten systematischen Faktoren erklärt werden kann. Diese Rest-Varianz ist somit als optimale Schätzung für die "Versuchsvariabilität" anzusehen.

Fasst man das Ergebnis des Tests für mehrere "Rheumatiker" zusammen, so kommt zu den oben bereits besprochenen systematischen Faktoren als neuer Faktor noch die

individuelle Reaktionslage der Patienten

hinzu. Auch hier lässt sich wieder der Einfluss der systematischen Faktoren mit Hilfe einer Varianz-Analyse ermitteln; diese liefert ausserdem wiederum eine optimale Schätzung für die Versuchs-Variabilität.

Neben der Bestimmung einer von systematischen Faktoren bereinigten Versuchs-Variabilität hat die statistische Auswertung auch noch bestimmte Hypothesen zu prüfen. Entsprechend den Fragestellungen der vorliegenden Versuche waren hierbei folgende Fragen zu untersuchen:

1. Es war zu prüfen, ob zwischen dem Spreading mit Rheumatiker-Serum und demjenigen mit Normal-Serum ein Unterschied besteht;
2. es war ausserdem zu prüfen, ob sich das Spreading mit NaCl von demjenigen der beiden anderen Substanzen unterscheidet.

Diese beiden Fragen waren jeweils für die reine Farbstoff-Quaddel und für die Farbstoff + Hy'ase-Quaddel zu prüfen. Die Untersuchung dieser Fragen wurde im Rahmen der Varianz-Analysen durchgeführt und zwar mit Hilfe von orthogonalen Vergleichen. Der Unterschied im Spreading der 6 Verfahren wird dabei in 5 verschiedene Komponenten zerlegt; 4 dieser Komponenten dienen der Prüfung der oben angegebenen Fragen, sie stellen die Abweichungen im Spreading der miteinander verglichenen Verfahren dar. Eine Wirkung der miteinander verglichenen Verfahren im Sinne der obigen Fragestellungen liegt dann vor, wenn die zugehörige Varianz-Komponente des orthogonalen Vergleichs statistisch gesichert grösser ist als die Versuchs-Variabilität. Dies wird dadurch geprüft, dass die orthogonale Komponente mit der Rest-Varianz der Varianz-Analysen mit Hilfe des F-Tests verglichen wird. Ist die Überschreitungswahrscheinlichkeit des hierbei ermittelten Varianz-Quotienten Femp. in der zugehörigen F-Prüfverteilung kleiner als 5 %, so kann als statistisch schwach gesichert gelten, dass zwischen der Wirkung der miteinander verglichenen Verfahren ein statistisch gesicherter Unterschied vorliegt. Eine ausreichende statistische Sicherung liegt allerdings erst dann vor, wenn die Überschreitungswahrscheinlichkeit des Varianz-Quotienten kleiner ist als 1 %.

Bildet man für jedes der 6 Verfahren den Mittelwert aus den 6 Werten, die an den 6 Versuchstieren für dieses Verfahren beobachtet wurde, so ergibt sich aus dem linearen statistischen Modell als beste Schätzung für den Unterschied in der Wirkung zweier Verfahren die Differenz zwischen den Mittelwerten dieser Verfahren. Im Prinzip läuft die oben geschilderte statistische Prüfung zwischen der Wirkung zweier oder mehrerer Verfahren darauf hinaus, zu prüfen, ob die Differenz zwischen den zugehörigen Mittelwerten der Verfahren statistisch gesichert von 0 verschieden ist.

Auf Einzelheiten der Ergebnisse werden wir im Abschnitt 3 eingehen.

2. Darstellung der Ergebnisse der statistischen Auswertung

Wir untersuchten zunächst die Ergebnisse mit dem Serum der 10 R.F.-positiven Rheumatiker und mit dem Serum der 10 R.F.-negativen Rheumatiker einzeln. Das Ergebnis der hierzu durchgeführten Varianz-Analysen ist in den Tabellen 21-31 bzw. in den Tabellen 31-42 dargestellt. Anschliessend verglichen wir die Ergebnisse der Patienten der Versuchsreihe 1 miteinander und ebenso die Ergebnisse der Patienten der Versuchsreihe 2 miteinander. Das Ergebnis der hierzu durchgeführten Varianz-Analysen ist in der Tabelle 31 bzw. in der Tabelle 43 wiedergegeben. Schliesslich enthält die Tabelle 32 für jeden der 10 R.F.-positiven Rheumatiker die im oben dargelegten Sinne errechneten Mittelwerte für die 6 Verfahren; die Tabelle 44 enthält die entsprechenden Werte für die 10 R.F.-negativen Rheumatiker.

Die Abkürzungen in den Varianz-Analysen haben die nachstehende Bedeutung:

n: Zahl der Freiheitsgrade der Varianz-Komponente;

SAQ: das Summen-Abstands-Quadrat der Varianz-Komponente;

MAQ: das Mittlere-Abstands-Quadrat der Varianz-Komponente;

F_{emp}: Varianz-Quotient zwischen der jeweiligen Varianz-Komponente und der Rest-Varianz (Versuchsvariabilität);

p: Überschreitungswahrscheinlichkeit des jeweiligen Varianz-Quotienten in der zugehörigen F-Prüfverteilung.

Die Varianz-Komponente "Vergl. RS mit NS" dient der Prüfung des Unterschieds im Spreading zwischen dem Rheumatiker-Serum und dem Normal-Serum: die Varianz-Komponente "Vergl. NaCl mit NS und RS" dient der Prüfung des Unterschiedes im Spreading zwischen NaCl und den beiden Serum-Quaddeln. Diese beiden Varianz-Komponenten entsprechen den oben formulierten Fragestellungen 1. und 2..

3. Ergebnisse der statistischen Auswertung

Wir besprechen zunächst die Ergebnisse der Einzel-Versuche mit den R.F.-positiven Rheumatikern. Bei keinem dieser 10 Patienten ergibt sich ein statistisch gesicherter Unterschied im Spreading des Normal-Serums und des Rheumatiker-Serums bei der reinen Farbstoff-Quaddel (Varianz-Komponente "Vergleich RS mit NS (Farbst.)"). Immerhin ist bei allen 10 Patienten die Ausbreitung der reinen Farbstoff-Quaddel bei Zusatz von Rheumatiker-Serum etwas grösser als bei Zusatz von Normal-Serum; der Unterschied kann allerdings, wie bereits bemerkt, statistisch nicht gesichert werden.

Bei 6 dieser 10 Patienten, nämlich den Patienten 4, 6, 7, 8, 9 und 10 ergeben sich statistisch gesicherte Unterschiede im Spreading des Normal-Serums gegenüber dem Rheumatiker-Serum bei der Farbstoff + Hy'ase-Quaddel. Aus der Grösse der zugehörigen Mittelwerte (s. Tab. 32) ergibt sich, dass bei diesen Patienten die Diffusionsgeschwindigkeit der Farbstoff + Hy'ase-Quaddel bei Zusatz des Rheumatiker-Serums wesentlich grösser ist als bei Zusatz des Normal-Serums. Obschon dieser Effekt in den Mittelwerten bei den übrigen 4 Patienten dieser Gruppe ebenfalls feststellbar ist, ist er jedoch in diesen Fällen nicht so stark, dass er statistisch gesichert werden konnte. Immerhin ergibt sich aus der Tabelle 32, dass bei sämtlichen 10 Patienten bei der Farbstoff + Hy'ase-Quaddel der Mittelwert für das Spreading mit Rheumatikerserum grösser ist als der Mittelwert für das Spreading mit Normal-Serum. Diese Ergebnisse berechtigen zu dem Schluss, dass die Farbstoff + Hy'ase-Quaddel nach Zusatz von Rheumatiker-Serum eine höhere Diffusionsgeschwindigkeit aufweist als nach Zusatz von Normal-Serum.

Nunmehr seien die Ergebnisse bei den R.F.-negativen Rheumatikern besprochen. Die Diffusionsgeschwindigkeit der reinen Farbstoff-Quaddeln zeigt auch bei diesen Patienten nach Zusatz von Rheumatiker-Serum keinen statistisch gesicherten Unterschied gegenüber der Diffusionsgeschwindigkeit nach Zusatz von Normal-Serum. Im Gegensatz zu den R.F.-positiven Rheumatikern konnte hier jedoch bei einigen Patienten beobachtet werden, dass der Mittelwert der reinen Farbstoff-Quaddel

mit Zusatz von Normal-Serum geringfügig über dem Mittelwert der reinen Farbstoff-Quaddel mit Zusatz von Rheumatiker-Serum liegt. Einen statistisch gesicherten Unterschied in der Diffusionsgeschwindigkeit der beiden Farbstoff + Hy'ase-Quaddeln mit Zusatz von Rheumatiker-Serum bzw. mit Zusatz von Normal-Serum konnten wir hier nur bei 2 Patienten beobachten, nämlich den Patienten 5 und 8. Bei dem Patienten 5 ist die Diffusionsgeschwindigkeit der Farbstoff + Hy'ase-Quaddel mit Zusatz von Rheumatiker-Serum wesentlich grösser als diejenige der Farbstoff + Hy'ase-Quaddel mit Zusatz von Normal-Serum; bei dem Patienten 8 liegt gerade der umgekehrte Effekt vor. Vergleicht man insgesamt für die 10 R.F.-negativen Rheumatiker die Mittelwerte für die Farbstoff + Hy'ase-Quaddel mit Zusatz von Rheumatikerserum bzw. Zusatz von Normal-Serum (Tabelle 44), so zeigt sich, dass bei dieser Patientengruppe keineswegs ein so einheitliches Verhalten vorliegt wie bei den R.F.-positiven Rheumatikern. Bei einem Teil der Patienten dieser Gruppe ist die Farbstoff + Hy'ase-Quaddel mit Rheumatikerserum grösser als diejenige mit Normal-Serum (Patienten 2, 4, 6, 7, 8, 10); bei anderen Patienten ist der Mittelwert der Farbstoff + Hy'ase-Quaddel mit Normal-Serum grösser als derjenige der Farbstoff + Hy'ase-Quaddel mit Rheumatikerserum (Patienten 3, 5, 8). Diese Ergebnisse zeigen, dass bei R.F.-negativen Patienten der Zusatz des Rheumatiker-Serums zur Farbstoff + Hy'ase-Quaddel keineswegs einheitlich eine Erhöhung der Diffusionsgeschwindigkeit gegenüber einer Farbstoff + Hy'ase-Quaddel mit Normal-Serum bewirkt.

Soweit die oben angeführten Ergebnisse als statistisch gesichert bezeichnet wurden, entspricht die Irrtumswahrscheinlichkeit der Aussage dem in den Varianz-Analysen angegebenen "p-Wert" für die zugehörige Varianz-Komponente. Es sei noch bemerkt, dass in jedem Falle die Diffusionsgeschwindigkeit der Quaddeln mit Rheumatiker-Serum bzw. Normal-Serum wesentlich grösser war als die Diffusionsgeschwindigkeit der entsprechenden Quaddeln mit Zusatz von NaCl. Dieses Ergebnis konnte bei 20 Patienten statistisch gesichert werden.

Die oben diskutierten Ergebnisse für die beiden Patientengruppen werden noch deutlicher, wenn man das Ergebnis der je 10 Patienten einer Gruppe nochmals zusammenfassend bewertet. Hierzu dienten die Varianz-Analysen, die in den Tabellen 31 bzw. 43 dargestellt sind. Im einzelnen ergibt sich hierbei für die R.F.-positiven Patienten, dass insgesamt ein Unterschied zwischen den Diffusionsgeschwindigkeiten der reinen Farbstoff-Quaddeln mit Zusatz von Rheumatiker-Serum bzw. Zusatz von Normal-Serum besteht. Dieser Effekt wurde bereits oben bei den Einzelergebnissen beschrieben; bei den einzelnen Patienten konnte er jedoch statistisch nicht gesichert werden, da er zu klein ist. Es zeigt sich, dass die Diffusionsgeschwindigkeit der reinen Farbstoff-Quaddel nach Zusatz von Rheumatiker-Serum bei den R.F.-positiven Patienten etwas grösser ist als nach Zusatz von Normal-Serum. Der Unterschied in den Diffusionsgeschwindigkeiten der Farbstoff + Hy'ase-Quaddeln nach Zusatz von Rheumatiker-Serum bzw. Zusatz von Normal-Serum ist statistisch ebenfalls hoch gesichert, wenn man das Gesamtergebnis aller 10 Patienten zusam-

menfasst; die Diffusionsgeschwindigkeit der Farbstoff + Hy'ase-Quaddel nach Zusatz von Rheumatiker-Serum ist wesentlich grösser als diejenige der Farbstoff + Hy'-ase-Quaddel nach Zusatz von Normal-Serum. Allerdings zeigt die Varianz-Analyse, dass die Stärke dieses Effektes bei den einzelnen Patienten unterschiedlich ist; die Varianz-Komponente "Verfahren-x-Probanden", welche die Einheitlichkeit in der Reaktion der Probanden auf die Verfahren misst, ist statistisch gesichert grösser als die Versuchsvariabilität. Im einzelnen schwankt der Unterschied zwischen der Farbstoff + Hy'ase-Quaddel mit Rheumatiker-Serum und derjenigen mit Normal-Serum zwischen 16 mm^2 (Patient 25) und 55 mm^2 (Patient 22); im Mittel beträgt er 43 mm^2. Die zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse der R.F.-negativen Rheumatiker führt zu den bereits oben besprochenen Ergebnissen. Insgesamt konnte kein statistisch gesicherter Unterschied in der Diffusionsgeschwindigkeit der Quaddeln nach Zusatz von Rheumatiker-Serum bzw. Zusatz von Normal-Serum festgestellt werden. Allerdings zeigt sich hier ein noch deutlicher Unterschied in der Reaktion der Probanden; die Varianz-Komponente "Verfahren-x-Probanden" ist statistisch hoch gesichert grösser als die Versuchs-Variabilität. Der Unterschied zwischen der reinen Farbstoff-Quaddel mit Zusatz von Rheumatiker-Serum und derjenigen mit Zusatz von Normal-Serum schwankt bei diesen Patienten zwischen -15 mm^2 (Quaddel mit Normal-Serum grösser als Quaddel mit Rheumatiker-Serum) und 15 mm^2 (Quaddel mit Rheumatiker-Serum grösser als Quaddel mit Normal-Serum). Für die Farbstoff + Hy'ase-Quaddel lauten die entsprechenden Werte -31 mm^2 bis +82 mm^2.

Während somit die R.F.-positiven Patienten einen gleichgerichteten Effekt unterschiedlicher Stärke aufweisen (die Quaddel mit Rheumatiker-Serum ist durchwegs grösser als die Quaddel mit Normal-Serum) ist der Effekt bei den R.F.-negativen Patienten sowohl in Grösse als auch in der Richtung unterschiedlich.

Abschliessend ist es notwendig, noch etwas über die Versuchs-Variabilität der vorliegenden Versuche zu sagen. Diese ist durchwegs sehr gross und ist keineswegs von Versuch zu Versuch einhei lich. Die Ursache hierfür ist zur Zeit noch nicht zu erkennen; es kann dies einmal biologisch dadurch bedingt sein, dass die Reaktion der Versuchstiere auf die Sera sehr unterschiedlich ist, es können aber möglicherweise auch gewisse experimentelle Fehler hierbei eine Rolle gespielt haben. Auf alle Fälle muss gesagt werden, dass zur Zeit, im Hinblick auf die Grösse des experimentellen Fehlers, die bei diesen Versuchen verwendete Methodik noch nicht geeignet ist, als diagnostisches Verfahren herangezogen zu werden.

Dennoch haben die Versuche gezeigt, dass zu mindestens bei R.F.-positiven Rheumatikern das Serum eine permeabilitätserhöhende Wirkung besitzt.

DISKUSSION

Die untersuchten Seren der insgesamt 20 Versuchspersonen wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Einmal wurden die Ergebnisse von Rheumatikern mit positivem Latex-RF-Schnelltest, zum anderen Rheumatiker mit negativem Latex-RF getrennt ausgewertet. Da die Auswertung der einzelnen Versuchspersonen unterschiedliche Ergebnisse zeigte, schien diese Einteilung insofern sinnvoll, als wir mit der Bestimmung des RF-Faktors die einzige rheumaspezifische Differenzierungsmöglichkeit und serologische Objektivierung zur Diagnose des Rheumatismus in der Hand haben.

Die Untersuchungsergebnisse von Rheumatikern mit positivem RF-Faktor zeigten, dass sämtliche Versuchspersonen dieser Gruppe eine raschere Ausbreitung der Farbstoffflächen sowohl bei der Farbstofflösung ohne als auch mit Hy'ase-Zusatz, zeigten, wenn den jeweiligen Lösungen RS im Vergleich zu einem NS zugefügt wurde. Wenn der Farbstoff- bzw. Farbstoff + Hy'ase-Lösung eine gleiche Menge physiologischer NaCl-Lösung zugesetzt wurde, bleibt die Ausbreitungsgeschwindigkeit deutlich hinter den Lösungen zurück, die NS bzw. RS enthalten. Die statistische Auswertung der RF-negativen Patienten zeigte, dass die Differenzen der Flächenausbreitung der Farbstoff + Hy'ase-Quaddeln mit NaCl-Zusatz gegenüber denen mit Beigabe von NS bei jeder Versuchsperson gesichert ist, während dies zwischen RS und NS nicht der Fall ist. Bei der reinen Farbstoff-Quaddel ohne Hy'ase-Beigabe lassen sich die Unterschiede in der Flächenausbreitung mit RS gegen NS bei keiner der Versuchspersonen statistisch absichern. Insgesamt lassen sich die Differenzen der Farbstoff + Hy'ase-Quaddeln, bei denen die Unterschiede am deutlichsten sichtbar sind, zwischen RS und NS bei sechs von den zehn Versuchspersonen mit positivem RF-Faktor statistisch sichern. Eindeutiger wird das Ergebnis, wenn man die zehn Versuchspersonen insgesamt betrachtet und die Ergebnisse statistisch auswertet. Hier zeigt sich eine gesicherte Differenz in der Ausbreitung der Farbstoffflächen zwischen allen drei Zusätzen (NaCl-NS-RS) zu den Farbstoff- bzw. Farbstoff + Hy'ase-Lösungen.

Die Tatsache, dass die an sich deutlichen und in gleicher Richtung verlaufenden Ergebnisse der Einzelpatienten bei vier von den zehn Fällen der Versuchsreihe I statistisch nicht hinreichend gesichert erschienen, dürfte durch die relativ hohe Variabilität der Messwerte begründet sein, die ihre Ursache einmal in der diffizilen Methodik, zum anderen in der unterschiedlichen Reaktion der Versuchstiere und schliesslich auch in der verschiedenen Aktivität des betreffenden Serums haben kann. Dennoch ist durch die Versuchsergebnisse bewiesen, dass das RS eine erhöhte Permeabilität im Spreading-Test hervorruft. Diese Ergebnisse sprechen für die von mehreren Autoren beschriebene, von GIBIAN (26) jedoch immer noch als fraglich bezeichnete, erhöhte Hy'ase-Aktivität des RS. Offen bleiben muss die Frage, ob die vermehrte Ausbreitung der Farbstoffflächen ausschliesslich auf eine Wirkung der Hy'ase oder auch auf andere permeabilitätsfördernde Stoffe im RS zurückzuführen ist. Dass auch im NS eine gewisse Hy'ase-aktivierende oder zumindest eine per-

meabilitätsfördernde Wirkung vorhanden ist, zeigen die Vergleiche mit Zusatz von NaCl-Lösung. Vergleiche der Ergebnisse der Farbstoff-Quaddeln ohne und mit Hy'-ase-Zusatz zeigen, dass die spreadingfördernde Wirkung des RS nicht vom Zusatz von Hy'ase abhängig ist, wenn sich auch die Farbstoff + Hy'ase-Quaddeln nach Zusatz von RS vergleichsweise rascher als die Farbstoff-Quaddeln mit RS auszubreiten scheinen. Damit ist geklärt, dass das RS eine erhöhte Hy'ase- bzw. Permeabilitätsaktivitätssteigerung als solche besitzt und zumindest nicht nur, wenn auch vielleicht, eine aktivierende Wirkung auf die Hy'ase ausübt.

In der Gruppe der RF-negativen Rheumatiker finden sich klinisch vorwiegend Patienten mit Mischformen von arthrotischen mit arthritischen Symptomen, die nicht das typische Bild einer primär chronischen Polyarthritis aufweisen und bei denen auch klinisch kein positiver Ausfall des RF-Testes zu erwarten war. Die durchgeführten Untersuchungen geben damit keinen Aufschluss über das Verhalten der klinisch-chronischen Polyarthritiden mit negativem RF-Test hinsichtlich ihrer Einwirkung auf das Spreading im Tierversuch. Versuche in dieser Richtung wären nach dem Ausfall der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit anzuregen. Das Verhalten der einzelnen Versuchspersonen der zweiten Gruppe der Patienten mit negativem Test ist sehr unterschiedlich. Eine Versuchsperson (Versuchsreihe II, Patient 5) verhält sich wie die Patienten der Versuchsreihe I, hinsichtlich der Ausbreitung der Farbstoff + Hy'ase-Quaddel mit hinreichend statistischer Sicherung.

Bei einer weiteren Versuchsperson (Versuchsreihe II, Patient 8) ist die Ausbreitung der Farbstoff + Hy'ase-Quaddel bei Zusatz von RS sogar geringer als bei Zugabe von NS.

Bei anderen Patienten äussern sich in den Mittelwerten ähnliche Effekte, die sich statistisch jedoch nicht sichern lassen. Bei der Betrachtung der Versuchsreihe II in der Gesamtheit, zeigen die Mittelwerte der Quaddeltypen bei Zusatz von RS gegenüber denen mit Zusatz von NS keine Differenzen.

Bei der Auswahl unserer Versuchspersonen kann demnach gesagt werden, dass das Serum von Rheumatikern mit positivem RF-Test eine deutliche Förderung des Spreadings im Tierversuch zeigt, wogegen die Gruppe von Patienten mit negativem RF-Test dieses Verhalten vermissen lässt. Auf die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen zur Erfassung klinisch eindeutiger chronischer Arthritiden mit negativem Latex-Test wurde bereits hingewiesen. Es erscheint vorläufig nicht gerechtfertigt, die Methodik zur Diagnostik des einzelnen Krankheitsfalles zu verwenden, da wie erwähnt, die Ergebnisse noch zu variabel erscheinen. Dagegen ist der Nachweis des spreading-fördernden Einflusses des RS insgesamt durch die Untersuchungen erhärtet,bzw. im Hinblick auf bereits vorliegende Ergebnisse bestätigt.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei den Rheumafaktor-positiven Patienten ergibt sich kein statistisch gesicherter Unterschied bei den Farbstoff-Quaddeln des Normalmischserums und des Rheumatikerserums, obschon bei allen 10 Rheumafaktor-positiven Rheumatikern die Farbstoff-Quaddel mit Rheumatikerserum gering grösser war als die mit Normalmischserum. Bei sechs von zehn Patienten mit Rheumafaktor positiv ergibt sich bei den Farbstoff + Hy'ase-Quaddeln eine statistisch gesicherte, wesentlich erhöhte Diffusionsgeschwindigkeit bei Zusatz von Rheumatikerserum als von Normalmischserum. Bei den übrigen vier Rheumafaktor-positiven Patienten ist der Effekt nicht statistisch stark genug gesichert. Trotzdem wurde bei sämtlichen zehn Patienten bei der Farbstoff + Hy'ase-Quaddel der Mittelwert für das Spreading mit Rheumatikerserum grösser gefunden als der Mittelwert für das Spreading mit Normalmischserum. Wir kamen daher zu dem berechtigten Schluss, dass die Diffusionsgeschwindigkeit bei der Farbstoff + Hy'ase-Quaddel bei Zusatz von Rheumatikerserum grösser ist als nach Normalserum-Zusatz.

Auch bei den Rheumafaktor-negativen Rheumatikern zeigte sich kein statistisch gesicherter Unterschied in der Ausbreitung zwischen der reinen Farbstoff-Quaddel mit Zusatz von Rheumatikerserum und der mit Normalmischserum. Bei zwei Patienten konnte ein Diffusionsgeschwindigkeitsunterschied bei den Farbstoff + Hy'ase-Quaddeln mit Rheumatikerserum und den Farbstoff + Hy'ase-Quaddeln mit Normalmischserum beobachtet werden.

Beim Vergleich der Mittelwerte der Rheumafaktor-negativen Rheumatiker für die Farbstoff + Hy'ase-Quaddeln mit Rheumatikerserum bzw. Normalmischserum-Zusatz haben wir kein so einheitliches Verhalten wie bei den Rheumafaktor-positiven Rheumatikern. Teilweise ist die Farbstoff + Hy'ase-Quaddel mit Normalmischserum in den Mittelwerten geringfügig grösser als Rheumatikerserum, teilweise etwas kleiner. Diese Ergebnisse zeigen, dass bei Rheumafaktor-negativen Patienten der Rheumatikerserum-Zusatz zur Farbstoff + Hy'ase-Quaddel keineswegs einheitlich eine Erhöhung der Diffusionsgeschwindigkeit gegenüber einer Farbstoff + Hy'ase-Quaddel mit Normalmischserum bewirkt.

Es wird diskutiert, ob das Serum Rheumafaktor-positiver Patienten in erster Linie eine Steigerung der Hy'ase-Aktivität bewirkt und weniger einen vermehrten Hy'ase-Gehalt selbst besitzt.

VERSUCHSREIHE I

Tier		S	NaCl		R.S.		N.S.	
Nr.	Gew.		F	FH	F	FH	F	FH
13	255 g	S1	123	327	148	389	113,5	232
14	190 g	S2	113	249,5	154	284,5	168	369
15	165 g	S3	129,5	191	152	148	151	327,5
16	175 g	S4	156	185,5	130	318,5	128,5	269
17	185 g	S5	122,5	133,5	141	323	131	298,5
18	175 g	S6	112,5	192	144	309	128,5	306
Durchschnittsw.			126,08	229,75	144,83	328,57	135	300,33
Diff. gegen NaCl					18,75	108,75	8,92	70,58
Diff. gegen R.S.			18,75	98,82			9,83	28,24
Diff. gegen N.S.			8,92	70,58	9,83	28,24		

SCH., B. (Pat. 1) Kr. Bl. Nr. 1984/59

BKS: 26/56 mm Latex: 1 : 20 C-R-Prot. - A.S.T.: 106 E

Dat. d. Blutabnahme 7.12.59 Dat. d. Bestimmung 8.12.59

Dat. d. N.S. 2.12.59

Diagnose: Chron. Polyarthritis, Arthrosis deformans

TABELLE 1

VERSUCHSREIHE I

Tier		S	NaCl		R.S.		N.S.	
Nr.	Gew.		F	FH	F	FH	F	FH
43	190 g	S6	101,5	163	146	332,5	151	292
44	155 g	S5	116	171	165	289,5	161	254
45	170 g	S4	112	147,5	131	307,5	152	254,5
46	170 g	S3	101,5	119,5	137,5	225	111	195,5
47	170 g	S2	109	188	159	324	115	249,5
48	175 g	S1	109	159	147,5	369,5	121	267,5
Durchschnittsw.			105,16	158	147,66	308	135,16	252,16
Diff.gegen NaCl					39,50	150	27	94,16
Diff.gegen R.S.			39,50	150			12,50	55,84
Diff.gegen N.S.			27	94,16	12,50	55,84		

SCH., J. (Pat.2) Kr.Bl.Nr. 3652/59

BKS: 12/34 mm Latex: 1 : 20 C-R-Prot. - A.S.T. 12 E

Dat.d.Blutabnahme 21.1.60 Dat.d.Bestimmung 21.1.60

Dat.d.N.S. 12.1.60

Diagnose: Chron.Polyarthritis, Arthrosis deformans, Spondylarthrosis deformans

TABELLE 2

VERSUCHSREIHE I

Tier		S	NaCl		R.S.		N.S.	
Nr.	Gew.		F	FH	F	FH	F	FH
55	165 g	S6	114,5	129	160	400	173,5	319
56	180 g	S5	100	213	190	400	139	371
57	195 g	S4	104	160	159	268	145	261
58	155 g	S3	137	164	160	270	169,5	245
59	185 g	S2	104	206	147	339,5	154	279,5
60	165 g	S1	119,5	224	139,5	370	138,5	359
Durchschnittsw.			113,16	182,66	159,25	341,25	154,15	305,75
Diff. gegen NaCl					46,09	158,59	41,09	123,09
Diff. gegen R.S.			46,09	158,59			5,00	35,50
Diff. gegen N.S.			41,09	123,09	5,00	35,50		

SCH., M. (Pat.3) Kr.Bl.Nr. 3003/59

BKS: 34/66 mm Latex: 1 : 40 C-R-Prot.: +++ A.S.T. 20 E

Dat.d.Blutabnahme 26.1.60 Dat.d.Bestimmung 27.1.60

Dat.d.N.S. 26.1.60

Daignose: Chron.Polyarthritis

TABELLE 3

VERSUCHSREIHE I

Tier		S	NaCl		R.S.		N.S.	
Nr.	Gew.		F	FH	F	FH	F	FH
67	175 g	S6	129,5	218,5	147	321	117	221
68	150 g	S5	102	139	150	325	133,5	267
69	160 g	S4	113	198	140	317	140	301
70	170 g	S3	107	152,5	189	329	161	310,5
71	175 g	S2	110	243	139	281	126,5	217
72	185 g	S1	104,5	219	172	321	145	268,5
Durchschnittsw.			111	195	159,5	315,68	137,16	265,86
Diff. gegen NaCl					48,5	120,68	26,16	70,86
Diff. gegen R.S.			48,5	120,68			22,34	49,82
Diff. gegen N.S.			26,16	70,86	22,34	49,82		

D., W. (Pat.4) Kr.Bl.Nr. amb. 288

BKS: 26/56 mm Latex: 1 : 20 C-R-Prot.: +++ A.S.T.: 213 E

Dat.d.Blutabnahme 1.2.60 Dta.d.Bestimmung 2.2.60

Dat.d.N.S. 26.1.60

Diagnose: Chron.Polyarthritis

TABELLE 4

VERSUCHSREIHE I

Tier		S	NaCl		R.S.		N.S.	
Nr.	Gew.		F	FH	F	FH	F	FH
85	170 g	S1	130	249	179	313	172	284,5
86	180 g	S2	125	239	139	303	131	279
87	160 g	S3	117,5	205	131	223	130	204
88	185 g	S4	144	240	156	302	144,5	269
89	165 g	S5	111,5	179,5	157,5	292	133,5	291,5
90	160 g	S6	114	219	131	241,5	129	239,5
Durchschnittsw.			123,6	221,9	148,5	279,08	140	262,9
Diff. gegen NaCl					24,9	57,18	16,4	41
Diff. gegen R.S.			24,9	57,18			8,5	16,18
Diff. gegen N.S.			16,4	41	8,5	16,18		

K., J. (Pat.5) Kr.Bl.Nr. 2144/58

BKS: 28/53 mm Latex: 1 : 40 C-R-Prot.: ++ A.S.T. 10 E

Dat.d.Blutabnahme 8.2.60 Dat.d.Bestimmung 9.2.60

Dat.d.N.S. 4.2.60

Diagnose: Chron.Polyarthritis, Spondylarthrose

TABELLE 5

VERSUCHSREIHE I

Tier		S	NaCl		R.S.		N.S.	
Nr.	Gew.		F	FH	F	FH	F	FH
91	180 g	S6	119	205	138	303	120	226
92	165 g	S5	119	243	160	360	157	269
93	165 g	S4	133,5	235	150	280	141	256,5
94	165 g	S3	114,5	218,5	132	286	124	261
95	170 g	S2	112	209	153,5	352,5	140,5	276
96	185 g	S1	109	204,5	171	323	159	304,5
Durchschnittsw.			117,8	219,1	150,7	317,4	140,2	265,5
Diff. gegen NaCl					32,9	98,3	22,4	46,4
Diff. gegen R.S.			22,9	98,3			10,5	51,9
Diff. gegen N.S.			22,4	46,4	10,5	51,9		

R., S. (Pat.6) Kr.Bl.Nr. 2525/59

BKS: 40/80 mm Latex: 1 : 40 C-R-Prot.: ++ A.S.T. 640 E

Dat.d.Blutabnahme 8.2.60 Dat.d.Bestimmung 10.2.60

Dat.d.N.S. 4.2.60

Diagnose: Chron. Polyarthritis

TABELLE 6

VERSUCHSREIHE I

Tier		S	NaCl		R.S.		N.S.	
Nr.	Gew.		F	FH	F	FH	F	FH
97	170 g	S1	123,5	217,5	126	325	143	254
98	165 g	S2	100	204	148	333,5	141	271
99	170 g	S3	124,5	198	150,5	297	162,5	261
100	165 g	S4	129,5	109	132	328	123	313
101	175 g	S5	122	202,5	155	266	153,5	221,5
102	170 g	S6	137	208,5	181	269	146	249,5
Durchschnittsw.			122,75	206,5	148,75	318,75	144,8	261,6
Diff. gegen Na Cl					26	112,25	22,05	55,1
Diff. gegen R.S.			26	112,25			3,95	57,15
Diff. gegen N.S.			22,05	55,1	3,95	57,15		

L., Th. (Pat.7) Kr.Bl.Nr. 4227/59

BKS: 4/11 mm Latex: 1 : 20 C-R-Prot.: - A.S.T.: 853 E

Dat.d.Blutabnahme: 8.2.60 Dat.d.Bestimmung 10.2.60

Dat.d.N.S. 4.2.60

Diagnose: Chron.Polyarthritis

TABELLE 7

VERSUCHSREIHE I

Tier		S	NaCl		R.S.		N.S.	
Nr.	Gew.		F	FH	F	FH	F	FH
103	165 g	S6	139,5	223	174	335	180	317
104	170 g	S5	108,5	233	149	339	132	236,5
105	180 g	S4	119	220	163	272	150	272
106	165 g	S3	114	197	154,5	284	120	245
107	165 g	S2	121	227	165	343,5	146	227,5
108	185 g	S1	131	188	157	263	138	239,5
Durchschnittsw.			122,1	214,6	160,4	306,4	144,3	256,1
Diff. gegen NaCl					38,3	91,5	22,2	41,5
Diff. gegen R.S.			38,3	91,5			16,1	50,0
Diff. gegen N.S.			22,2	41,5	16,1	50,0		

S., F. (Pat.8) Kr.Bl.Nr. 1197/58
BKS: 65/105 mm Latex: 1 : 80 C-R-Prot.: θ A.S.T. 40 E
Dat.d.Blutabnahme 12.2.60 Dat.d.Bestimmung 16.2.60
Dat.d.N.S. 4.2.60

Diagnose: Chron.Polyarthritis

TABELLE 8

VERSUCHSREIHE I

Tier		S	NaCl		R.S.		N.S.	
Nr.	Gew.		F	FH	F	FH	F	FH
109	160 g	S1	111,5	261	161	300	153	321
110	165 g	S2	118	242	152,5	310	149	247
111	165 g	S3	121	149,5	155	287	129	290
112	155 g	S4	120	243	144	339	153	264
113	175 g	S5	123	244	167	349	160	249
114	160 g	S6	119	180	170	394	168	289
Durchschnittsw.			118,75	219,9	158,25	329,8	151,8	276,6
Diff. gegen NaCl					39,5	109,9	33,05	56,7
Diff. gegen R.S.			39,5	109,9			6,45	53,2
Diff. gegen N.S.			33,05	56,7	6,45	53,2		

SCH., J. (Pat.9) Kr.Bl.Nr. 4132/59

BKS: 25/58 mm Latex: 1 : 60 C-R-Prot.: +++ A.S.T. 53 E

Dat.d.Blutabnahme 15.2.60 Dat.d.Bestimmung 18.2.60

Dat.d.N.S. 4.2.60

Diagnose: Chron.Polyarthritis

TABELLE 9

VERSUCHSREIHE I

Tier		S	NaCl		R.S.		N.S.	
Nr.	Gew.		F	FH	F	FH	F	FH
121	195 g	S1	105	224	160	304	141	312
122	200 g	S2	112,5	190	155	410	136	309
123	180 g	S3	109	197	142	413	157	286
124	185 g	S4	120	180	156	300	139	287
125	185 g	S5	127	195	189,5	319,5	148	280
126	175 g	S6	124,5	211	139	340	151	287,5
Durchschnittsw.		116,3		199,3	156,9	347,75	145,3	293,58
Diff. gegen NaCl					40,6	148,45	29	94,28
Diff. gegen R.S.			40,6	148,45			11,6	54,17
Diff. gegen N.S.			29	94,28	11,6	54,17		

G., E. (Pat. 10) Kr.Bl.Nr. 1882/59
BKS: 27/50 mm Latex: 1 :160 C-R-Prot.: - A.S.T. 7 E
Dat.d.Blutabnahme: 22.2.60 Dat.d.Bestimmung 22.2.60
Dat.d.N.S. 4.2.60

Diagnose: Chron.Polyarthritis

TABELLE 10

VERSUCHSREIHE II

Tier Nr.	Gew.	S	NaCl F	NaCl FH	R.S. F	R.S. FH	N.S. F	N.S. FH
1	190 g	S1	121	229,5	180,5	319,5	135,5	258
2	190 g	S2	119	240,5	149	247	126,5	285
3	150 g	S3	113	283	145	288,5	185	290
4	200 g	S4	125	241	179,5	290,5	119,5	310,5
5	170 g	S5	121	219	145	276	164	319,5
6	160 g	S6	123	239	170	325	156	280
Durchschnittsw.			120,33	242	161,41	291,8	147,75	292,16
Diff. gegen NaCl					41,68	49,8	27,42	51,16
Diff. gegen R.S.			-41,08	-49,8			-13,66	0,36
Diff. gegen N.S.			-27,42	-51,16	13,66	0,36		

E., Ch. (Pat. 1) Kr.Bl.Nr. 3346/59
BKS: 15/37 mm Latex: Ø C-R-Prot.: +++ A.S.T. 0
Dat.d.Blutabnahme 1.12.59 Dat.d.Bestimmung 2.12.59
Dat.d.N.S. 2.12.59

Diagnose: Arthrosis deformans

TABELLE 11

VERSUCHSREIHE II

Tier		S	NaCl		R.S.		N.S.	
Nr.	Gew.		F	FH	F	FH	F	FH
7	220 g	S6	135	178,5	157,5	314	127	395,5
8	200 g	S5	126	236	125	228,5	136	159,5
9	220 g	S4	138	214	169,5	383	117,5	198,5
10	190 g	S3	131	198,5	124	294	146	286
11	210 g	S2	137	288,5	147,5	280	134,5	329
12	200 g	S1	109	226	159,5	279	150	265
Durchschnittsw.			131	223,6	147,16	296,41	135,06	305,58
Diff. gegen NaCl					16,16	72,81	4,06	81,98
Diff. gegen R.S.			-16,16	-72,81			-12,10	-9,17
Diff. gegen N.S.			-4,06	-81,98	-12,10	-9,17		

SCH., B. (Pat.2) Kr.Bl.Nr. 4016/59
BKS: 1/3 mm Latex: Ø C-R-Prot.: ++ A.S.T. 106 E
Dat.d.Blutabnahme 7.12.59 Dat.d.Bestimmung 7.12.59
Dat.d.N.S. 2.12.59

Diagnose: Arthrosis deformans mit polyarthritischen Zeichen

TABELLE 12

VERSUCHSREIHE II

Tier		S	NaCl		R.S.		N.S.	
Nr.	Gew.		F	FH	F	FH	F	FH
31	210 g	S6	138,5	213	180	257,5	169	261
32	160 g	S5	154,5	195,5	162	198,5	175	268
33	205 g	S4	130,5	201,5	188,5	311	171	220
34	165 g	S3	155	217,5	188,5	310	183	309
35	160 g	S2	173,5	220	156	219	188,5	226
36	205 g	S1	141	194	159	253	170	218,5
Durchschnittsw.			148,83	206,91	172,33	268,16	176,08	250,4
Diff. gegen NaCl					23,50	61,25	27,25	43,49
Diff. gegen R.S.			-23,50	-61,25			3,75	-17,76
Diff. gegen N.S.			-27,25	-43,49	-3,75	-17,76		

SCH., E. (Pat.3) Kr.Bl.Nr. 4503/59
BKS: 10/29 mm Latex: Ø C-R-Prot.: ++ A.S.T. 10 E
Dat.d.Blutabnahme 11.1.60 Dat.d.Bestimmung 12.1.60
Dat.d.N.S. 12.1.60

Diagnose: Arthrosis deformans mit arthrotischen Veränderungen der Hände

TABELLE 13

VERSUCHSREIHE II

Tier		S	NaCl		R.S.		N.S.	
Nr.	Gew.		F	FH	F	FH	F	FH
37	170 g	S1	137,5	177,5	155,5	286,5	158,5	294,5
38	170 g	S2	112,5	171	122	317,5	125	376
39	170 g	S3	114	170,5	159	196,5	139,5	259
40	195 g	S4	119,5	150,5	155	281	145	276
41	170 g	S5	102	199	134	222	146,5	271
42	140 g	S6	101	131	131,5	240,5	150	259
Durchschnittsw.			114,41	166,55	141,16	257,33	144,08	294,25
Diff. gegen NaCl					26,75	90,78	29,67	127,70
Diff. gegen R.S.			-26,75	-90,78			2,92	36,92
Diff. gegen N.S.			-29,67	-127,70	-2,92	-36,92		

G., K. (Pat.4) Kr.Bl.Nr. 4658/59

BKS: 6/14 mm Latex: Ø C-R-Prot.: - A.S.T. 20 E

Dat.d.Blutabnahme 18.1.60 Dat.d.Bestimmung 18.1.60

Dat.d.N.S. 12.1.60

Diagnose: Arthrosis deformans an beiden Kniegelenken
Spondylosis deformans

TABELLE 14

VERSUCHSREIHE II

Tier		S	NaCl		R.S.		N.S.	
Nr.	Gew.		F	FH	F	FH	F	FH
49	195 g	S1	166	211	135,5	379	169	281
50	195 g	S2	132	221	146,5	414	161	296,5
51	205 g	S3	109	179	149	323	157,5	291,5
52	175 g	S4	120	200	131	330	139	312
53	210 g	S5	105	175,5	146,5	464	150	299
54	215 g	S6	128,5	161	153	360	175	292,5
Durchschnittsw.			126,75	191,25	143,55	378,33	158,55	295,41
Diff. gegen NaCl					15,80	187,08	31,8	104,16
Diff. gegen R.S.			-16,80	-187,08			95,0	82,92
Diff. gegen N.S.			-31,80	-104,16	-95,0	-82,92		

Th., G. (Pat.5) Kr.Bl.Nr. 4813/59

BKS: 3/8 mm Latex: Ø C-R-Prot.: - A.S.T. 40 E

Dat.d.Blutabnahme 26.1.60 Dat.d.Bestimmung 26.1.60

Dat.d.N.S. 26.1.60

Diagnose: Chron.Polyarthritis mit arthrotischen Zeichen

TABELLE 15

VERSUCHSREIHE II

Tier		S	NaCl		R.S.		N.S.	
Nr.	Gew.		F	FH	F	FH	F	FH
61	175 g	S1	103	251	127	281,5	133	295,5
62	185 g	S2	130	202	124,5	223	136	250
63	175 g	S3	112	203	158,5	283	159,5	309
64	170 g	S4	140	169,5	174	264,5	171	288
65	170 g	S5	133	223	148,5	331	138	337,5
66	165 g	S6	121,5	177	149	326	163	308
Durchschnittsw.			123,25	204,25	146,91	284,83	150,08	298,33
Diff. gegen NaCl					23,66	80,58	26,83	94,08
Diff. gegen R.S.			-23,66	-80,58			3,17	13,50
Diff. gegen N.S.			-26,83	-94,08	-3,17	-13,50		

W., Th. (Pat.6) Kr.Bl.Nr. 734/58

BKS: 20/46 mm Latex: Ø C-R-Prot.: - A.S.T. 40 E

Dat.d.Blutabnahme 25.1.60 Dat.d.Bestimmung 28.1.60

Dat.d.N.S. 26.1.60

Diagnose: Chron.Polyarthritis vom appositionellen Typ

TABELLE 16

VERSUCHSREIHE II

Tier		S	NaCl		R.S.		N.S.	
Nr.	Gew.		F	FH	F	FH	F	FH
73	205 g	S1	129,5	178	198	309,5	146	306
74	185 g	S2	110	216,5	169,5	281	146	319,5
75	170 g	S3	131	196	144	278	161	291,5
76	200 g	S4	127	141	168,5	247,5	161	290
77	190 g	S5	111	180	139,5	253	118,5	136,5
78	195 g	S6	121	183,5	150	285	152	297
Durchschnittsw.			121,58	182,5	161,58	275,66	147,41	290,8
Diff. gegen NaCl					40	93,16	25,83	107,5
Diff. gegen R.S.			-40	-93,16			14,17	-15,14
Diff. gegen N.S.			-25,93	-108,3	-14,17	15,14		

N., Ch. (Pat.7) Kr.Bl.Nr. 747/57
BKS: 4/11 mm Latex: Ø C-R-Prot.: - A.S.T. 106 E
Dat.d.Blutabnahme 4.2.60 Dat.d.Bestimmung 4.2.60
Dat.d.N.S. 4.2.60

Diagnose: Primär-chron. Polyarthritis vom appositionellen Typ

TABELLE 17

VERSUCHSREIHE II

Tier		S	NaCl		R.S.		N.S.	
Nr.	Gew.		F	FH	F	FH	F	FH
79	190 g	S6	126	222,5	150	253	167,5	259
80	165 g	S5	117	180	171,5	309,5	159	370
81	155 g	S4	119,5	203	160	297	188,5	314,5
82	155 g	S3	128	188	133,5	283,5	158,5	326
83	155 g	S2	148	178	145	283	164	313
84	165 g	S1	124,5	231	141	284	149	330
Durchschnittsw.			127,6	200,41	150,16	185	164,33	319,58
Diff. gegen NaCl					22,56	84,59	36,73	119,17
Diff. gegen R.S.			22,56	15,41			14,17	134,58
Diff. gegen N.S.			36,73	36,08	14,17	134,58		

U., Th. (Pat.8) Kr.Bl.Nr. 2748/59
BKS: 7/18 mm Latex: Ø C-R-Prot.: - A.S.T. 26 E
Dat.d.Blutabnahme 3.2.60 Dat.d.Bestimmung 5.2.60
Dat.d.N.S. 4.2.60

Diagnose: Primär chron.Polyarthritis vom appositionellen Typ

TABELLE 18

VERSUCHSREIHE II

Tier		S	NaCl		R.S.		N.S.	
Nr.	Gew.		F	FH	F	FH	F	FH
115	185 g	S6	133	259	179	350	160	280
116	185 g	S5	120	197	159	346	159	254
117	180 g	S4	127	200	156	275	150	321
118	190 g	S3	124	179	155	284	147	260
119	195 g	S2	125	233	165	326	148	270,5
120	180 g	S1	110	241	144	357,5	126	394
Durchschnittsw.			123,1	218,1	159,6	323	148,3	296,5
Diff. gegen NaCl					36,5	106,8	25,2	75,3
Diff. gegen R.S.			36,5	104,9			11,3	26,5
Diff. gegen N.S.			25,2	78,4	11,3	26,5		

H., M. (Pat.9) Kr.Bl.Nr. 1742/58

BKS: 27/50 mm Latex: Ø C-R-Prot.: - A.S.T. 80 E

Dat.d.Blutabnahme 18.2.60 Dat.d.Bestimmung 19.2.60

Dat.d.N.S. 4.2.60

Diagnose: Chron.Polyarthritis

TABELLE 19

VERSUCHSREIHE II

Tier		S	NaCl		R.S.		N.S.	
Nr.	Gew.		F	FH	F	FH	F	FH
127	205 g	S6	125	190	176	281	171	317
128	190 g	S5	107	189	146	265	150	261
129	215 g	S4	129	204	147	225,5	151	367
130	190 g	S3	120	214	152	262	262	280
131	180 g	S2	107	197,5	146,5	256	130	255,5
132	180 g	S1	122	202	160	274	180	260
Durchschnittsw.			135	199,4	154,5	260,5	157,3	290,8
Diff. gegen NaCl					19,5	61,1	22,3	91,4
Diff. gegen R.S.			19,5	61,1			2,8	30,3
Diff. gegen N.S.		22,3		42,1	2,8	30,3		

H., W. (Pat.10) Kr.Bl.Nr. 5231/59

BKS: 4/11 mm Latex: Ø C-R-Prot.: - A.S.T. 80 E

Dat.d.Blutabnahme 22.2.60 Dat.d.Bestimmung 23.2.60

Dat.d.N.S. 23.3.60

Diagnose: Rezidivierende Chorioiditis,
Herzarthritis

TABELLE 20

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	5	3,741	748	-	-
Zwischen Quaddel-Typen	1	203.551	203.551	100°00	0°1 %
Vergl. NaCl mit NS und RS (Farbst.)	1	851	851	1°00	-
Vergl. NaCl mit NS und RS (Hy'ase)	1	28.674	28.674	33°85	0°1 %
Vergl. RS mit NS (Farbst.)	1	184	184	-	-
Vergl. RS mit NS (Hy'ase)	1	2.408	2.408	2°84	-
Zwischen Lokalisationen	2	8.834	4.417	5°21	5 %
Lokalisationen x Quaddel-Typen	2	5.465	2.733	3°23	-
Rest-Varianz	21	17.787	847		
Gesamt-Varianz	35	271.495	7.757		

Patient 1 TABELLE 21 VERSUCHSREIHE I

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	5	10.189	2.038	3°51	-
Zwischen Quaddel-Typen	1	107.475	107.475	100°00	0°1 %
Vergl. NaCl mit NS und RS (Farbst.)	1	4.444	4.444	7°65	5 %
Vergl. NaCl mit NS und RS (Hy'ase)	1	59.780	59.780	100°00	0°1 %
Vergl. RS mit NS (Farbst.)	1	481	481	-	-
Vergl. RS mit NS (Hy'ase)	1	9.352	9.352	3°03	-
Zwischen Lokalisationen	2	4	2	-	-
Lokalisationen x Quaddel-Typen	2	536	268	-	-
Rest-Varianz	21	12.198	581		
Gesamt-Varianz	35	204.459	5.842		

Patient 2 TABELLE 22 VERSUCHSREIHE I

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	5	12.346	2.469	1'73	-
Zwischen Quaddel-Typen	1	162.140	162.140	100'00	0'1 %
Vergl. NaCl mit NS und RS (Farbst.)	1	7.598	7.598	5'31	5 %
Vergl. NaCl mit NS und RS (Hy'ase)	1	79.430	79.430	55'51	0'1 %
Vergl. RS mit NS (Farbst.)	1	70	70	-	-
Vergl. RS mit NS (Hy'ase)	1	3.781	3.781	2'64	-
Zwischen Lokalisationen	2	42	21	-	-
Lokalisationen x Quaddel-Typen	2	161	80	-	-
Rest-Varianz	21	30.053	1.431		
Gesamt-Varianz	35	295.621	8.446		

Patient 3 TABELLE 23 VERSUCHSREIHE I

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	5	2.622	524	-	-
Zwischen Quaddel-Typen	1	138.508	138.508	100'00	0'1 %
Vergl. NaCl mit NS und RS (Farbst.)	1	5.065	5.065	5'96	5 %
Vergl. NaCl mit NS und RS (Hy'ase)	1	36.608	36.608	33'07	0'1 %
Vergl. RS mit NS (Farbst.)	1	1.065	1.064	1'25	-
Vergl. RS mit NS (Hy'ase)	1	7.400	7.400	8'71	1 %
Zwischen Lokalisationen	2	218	109	-	-
Lokalisationen x Quaddel-Typen	2	668	334	-	-
Rest-Varianz	21	17.852	850		
Gesamt-Varianz	35	210.005	6.000		

Patient 4 TABELLE 24 VERSUCHSREIHE I

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	5	11.881	2.376	7·07	0·1 %
Zwischen Quaddel-Typen	1	123.552	123.552	100·00	0·1 %
Vergl. NaCl mit NS und RS (Farbst.)	1	1.695	1.695	5·04	5 %
Vergl. NaCl mit NS und RS (Hy'ase)	1	9.637	9.637	28·68	0·1 %
Vergl. RS mit NS (Farbstoff)	1	217	217	-	-
Vergl. RS mit NS (Hy'ase)	1	784	784	2·33	-
Zwischen Lokalisationen	2	667	333	-	-
Lokalisationen x Quaddel-Typen	2	701	350	1·04	-
Rest-Varianz	21	7.068	336		
Gesamt-Varianz	35	156.202	4.463		

Patient 5 TABELLE 25 VERSUCHSREIHE I

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	5	4.982	996	6·55	0·1 %
Zwischen Quaddel-Typen	1	154.842	154.842	100·00	0·1 %
Vergl. NaCl mit NS und RS (Farbst.)	1	3.025	3.025	19·90	0·1 %
Vergl. NaCl mit NS und RS (Hy'ase)	1	20.880	20.880	100·00	0·1 %
Vergl. RS mit NS (Farbst.)	1	320	320	2·11	-
Vergl. RS mit NS (Hy'ase)	1	8.060	8.060	53·02	0·1 %
Zwischen Lokalisationen	2	3.782	1.891	12·44	0·1 %
Lokalisationen x Quaddel-Typen	2	1.118	559	3·68	5 %
Rest-Varianz	21	3.190	152		
Gesamt-Varianz	35	200.199	5.720		

Patient 6 TABELLE 26 VERSUCHSREIHE I

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	5	1.122	224	-	-
Zwischen Quaddel-Typen	1	126.025	126.025	100°00	0°1 %
Vergl. NaCl mit NS und RS (Farbst.)	1	2.288	2.320	4°33	5 %
Vergl. NaCl mit NS und RS (Hy'ase)	1	22.902	22.902	42°73	0°1 %
Vergl. RS mit NS (Farbst.)	1	44	44	-	-
Vergl. RS mit NS (Hy'ase)	1	5.125	5.125	9°56	1 %
Zwischen Lokalisationen	2	330	165	-	-
Lokalisationen x Quaddel-Typen	2	193	96	-	-
Rest-Varianz	21	11.285	537		
Gesamt-Varianz	35	169.314	4.837		

Patient 7 TABELLE 27 VERSUCHSREIHE I

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	5	7.255	1.451	3°52	5 %
Zwischen Quaddel-Typen	1	122.617	122.617	100°00	0°1 %
Vergl. NaCl mit NS und RS (Farbst.)	1	3.620	3.620	8°7	1 %
Vergl. NaCl mit NS und RS (Hy'ase)	1	17.778	17.778	43°15	0°1 %
Vergl. RS mit NS (Farbst.)	1	784	784	1°90	-
Vergl. RS mit NS (Hy'ase)	1	7.400	7.400	17°96	0°1 %
Zwischen Lokalisationen	2	621	310	-	-
Lokalisationen x Quaddel-Typen	2	560	280	-	-
Rest-Varianz	21	8.656	412		

Patient 8 TABELLE 28 VERSUCHSREIHE I

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	5	4.148	830	1°02	-
Zwischen Quaddel-Typen	1	157.874	157.874	100°00	0°1 %
Vergl. NaCl mit NS und RS (Farbst.)	1	5.280	5.280	6°52	5 %
Vergl. NaCl mit NS und RS (Hy'ase)	1	27.722	27.722	34°22	0°1 %
Vergl. RS mit NS (Farbst.)	1	120	120	-	-
Vergl. RS mit NS (Hy'ase)	1	8.480	8.480	10°47	1 %
Zwischen Lokalisationen	2	724	362	-	-
Lokalisationen x Quaddel-Typen	2	1.070	535	-	-
Rest-Varianz	21	17.011	810		
Gesamt-Varianz	35	222.429	6.355		

Patient 9 TABELLE 29 VERSUCHSREIHE I

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	5	3.938	788	1°35	-
Zwischen Quaddel-Typen	1	178.084	178.084	100°00	0°1 %
Vergl. NaCl mit NS und RS (Farbst.)	1	4.807	4.807	8°25	1 %
Vergl. NaCl mit NS und RS (Hy'ase)	1	58.968	58.968	100°00	0°1 %
Vergl. RS mit NS (Farbst.)	1	408	408	-	-
Vergl. RS mit NS (Hy'ase)	1	8.802	8.802	15°10	0°1 %
Zwischen Lokalisationen	2	851	425	-	-
Lokalisationen x Quaddel-Typen	2	596	298	-	-
Rest-Varianz	21				
Gesamt-Varianz	35	268.696	7.677		

Patient 10 TABELLE 30 VERSUCHSREIHE I

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Probanden	9	22.412	2.490	3°81	0°1 %
Zwischen Quaddel-Typen	1	1.416.788	1.416.788	100°00	0°1 %
Vergl. NaCl mit NS und RS (Farbst.)	1	36.040	36.040	55°11	0°1 %
Vergl. NaCl mit NS und RS (Hy'ase)	1	332.576	332.576	100°00	0°1 %
Vergl. RS mit NS (Farbst.)	1	3.060	3.060	4°68	5 %
Vergl. RS mit NS (Hy'ase)	1	56.942	56.942	87°07	0°1 %
Verfahren x Probanden	45	50.602	1.125	1°72	1 %
Zwischen Tieren (Innerh. Prob.)	50	62.224	1.244	1°90	1 %
Zwischen Lokalisationen (Innern. Prob.)	20	16.073	804	1°23	-
Lokalisationen x Quaddel-Typen (Innerh. Prob.)	20	11.068	553	-	-
Rest-Varianz	210	137.342	654		
Gesamt-Varianz	359	2.190.127	6.101		

Gesamt-Prüfung

TABELLE 31 Patienten-VERSUCHSREIHE I

Mittelwerte für die einzelnen Patienten

Pat.	Farbstoff-Quaddel			Farbstoff + Hy'ase-Quaddel		
	NaCl	RS	NS	NaCl	RS	NS
1+	126	145	137	230	329	301
2+	108	148	135	158	308	253
3+	113	159	155	183	341	306
4+	111	156	137	195	316	266
5+	124	149	140	222	279	263
6+	118	151	140	219	318	266
7+	123	149	145	207	303	262
8+	122	161	144	215	306	258
9+	119	158	152	220	330	277
10+	117	157	145	199	348	294
	118	153	143	205	318	274

TABELLE 32

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	5	1.972	394	-	-
Zwischen Quaddel-Typen	1	155.499	155.499	100°00	0°1 %
Vergl. NaCl mit NS und RS (Farbst.)	1	4.738	4.738	9°77	1 %
Vergl. NaCl mit NS und RS (Hy'ase)	1	9.539	9.539	19°67	0°1 %
Vergl. RS mit NS (Farbst.)	1	574	574	1°18	-
Vergl. RS mit NS (Hy'ase)	1	1	1	-	-
Zwischen Lokalisationen	2	1.602	801	1°65	-
Lokalisationen x Quaddel-Typen	2	204	102	-	-
Rest-Varianz	21	10.172	485		
Gesamt-Varianz	35	184.301	5.266		

Patient 1 TABELLE 33 VERSUCHSREIHE II

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	5	3.023	605	-	-
Zwischen Quaddel-Typen	1	171.396	171.396	100°00	0°1 %
Vergl. NaCl mit NS und RS (Farbst.)	1	584	584	-	-
Vergl. NaCl mit NS und RS (Hy'ase)	1	23.922	23.922	33°18	0°1 %
Vergl. RS mit NS (Farbst.)	1	444	444	-	-
Vergl. RS mit NS (Hy'ase)	1	261	261	-	-
Zwischen Lokalisationen	2	14.898	7.449	10°33	0°1 %
Lokalisationen x Quaddel-Typen	2	15.186	7.593	10°53	0°1 %
Rest-Varianz	21	15.145	721		

Patient 2 TABELLE 34 VERSUCHSREIHE II

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	5	5.517	1.103	3°00	-
Zwischen Quaddel-Typen	1	47.597	47.597	100°00	0°1 %
Vergl. NaCl mit NS und RS (Farbst.)	1	2.533	2.533	6°88	5 %
Vergl. NaCl mit NS und RS (Hy'ase)	1	8.930	8.930	24°27	0°1 %
Vergl. RS mit NS (Farbst.)	1	40	40	-	-
Vergl. RS mit NS (Hy'ase)	1	184	184	-	-
Zwischen Lokalisationen	2	5.422	2.711	7°37	1 %
Lokalisationen x Quaddel-Typen	2	1.550	7.750	21°06	0°1 %
Rest-Varianz	21	7.733	368		
Gesamt-Varianz	35	79.506	2.282		

Patient 3 TABELLE 35 VERSUCHSREIHE II

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	5	6.549	1.310	1°70	-
Zwischen Quaddel-Typen	1	97.240	97.240	100°00	0°1 %
Vergl. NaCl mit NS und RS (Farbst.)	1	3.364	3.364	4°36	5 %
Vergl. NaCl mit NS und RS (Hy'ase)	1	45.511	45.511	58°95	0°1 %
Vergl. RS mit NS (Farbst.)	1	5	5	-	-
Vergl. RS mit NS (Hy'ase)	1	3.008	3.008	3°89	-
Zwischen Lokalisationen	2	437	218	-	-
Lokalisationen x Quaddel-Typen	2	2.486	1.243	1°61	-
Rest-Varianz	21	16.213	772		
Gesamt-Varianz	35	174.813	4.995		

Patient 4 TABELLE 36 VERSUCHSREIHE II

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	5	3.702	740	1°02	-
Zwischen Quaddel-Typen	1	190.387	190.387	100°00	0°1 %
Vergl. NaCl mit NS und RS (Farbst.)	1	2.385	2.385	3°29	-
Vergl. NaCl mit NS und RS (Hy'ase)	1	84.487	84.487	100°00	0°1 %
Vergl. RS mit NS (Farbst.)	1	660	660	-	-
Vergl. RS mit NS (Hy'ase)	1	20.501	20.501	28°32	0°1 %
Zwischen Lokalisationen	2	535	268	-	-
Lokalisationen x Quaddel-Typen	2	1.617	809	1°12	-
Rest-Varianz	21	15.203	724		
Gesamt-Varianz	35	319.477	9.128		

Patient 5 TABELLE 37 VERSUCHSREIHE II

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	5	5.454	1.091	1°68	-
Zwischen Quaddel-Typen	1	134.444	134.444	100°00	0°1 %
Vergl. NaCl mit NS und RS (Farbst.)	1	2.567	2.567	3°96	-
Vergl. NaCl mit NS und RS (Hy'ase)	1	30.392	20.392	46°90	0°1 %
Vergl. RS mit NS (Farbst.)	1	27	27	-	-
Vergl. RS mit NS (Hy'ase)	1	507	507	-	-
Zwischen Lokalisationen	2	1.410	705	1°09	-
Lokalisationen x Quaddel-Typen	2	265	133	-	-
Rest-Varianz	21	13.598	648		
Gesamt-Varianz	35	188.664	5.390		

Patient 6 TABELLE 38 VERSUCHSREIHE II

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	5	5.657	1.131	3'32	-
Zwischen Quaddel-Typen	1	101.018	101.018	100'00	0'1 %
Vergl. NaCl mit NS und RS (Farbst.)	1	4.356	4.356	12'77	0'1 %
Vergl. NaCl mit NS und RS (Hy'ase)	1	40.334	40.334	100'00	0'1 %
Vergl. RS mit NS (Farbst.)	1	616	616	1'81	-
Vergl. RS mit NS (Hy'ase)	1	631	631	1'85	-
Zwischen Lokalisationen	2	887	444	1'30	-
Lokalisationen x Quaddel-Typen	2	4	2	-	-
Rest-Varianz	21	7.169	341		
Gesamt-Varianz	35	160.672	4.591		

Patient 7 TABELLE 39 VERSUCHSREIHE II

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	5	1.886	377	-	-
Zwischen Quaddel-Typen	1	131.769	131.769	100'00	0'1 %
Vergl. NaCl mit NS und RS (Farbst.)	1	3.640	3.640	7'49	5 %
Vergl. NaCl mit NS und RS (Hy'ase)	1	41.540	41.540	85'47	0'1 %
Vergl. RS mit NS (Farbst.)	1	616	616	1'28	-
Vergl. RS mit NS (Hy'ase)	1	3.571	3.571	7'35	5 %
Zwischen Lokalisationen	2	1.040	520	1'07	-
Lokalisationen x Quaddel-Typen	2	58	29	-	-
Rest-Varianz	21	10.208	486		
Gesamt-Varianz	35	194.328	5.552		

Patient 8 TABELLE 40 VERSUCHSREIHE II

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	5	6.073	1.215	1'71	-
Zwischen Quaddel-Typen	1	165.513	165.513	100'00	0'1 %
Vergl. NaCl mit NS und RS (Farbst.)	1	3.803	3.803	5'35	5 %
Vergl. NaCl mit NS und RS (Hy'ase)	1	33.672	33.672	47'43	0'1 %
Vergl. RS mit NS (Farbst.)	1	385	385	-	-
Vergl. RS mit NS (Hy'ase)	1	2.107	2.107	2'97	-
Zwischen Lokalisationen	2	2.778	1.389	1'96	-
Lokalisationen x Quaddel-Typen	2	3.176	1.588	2'24	-
Rest-Varianz	21	14.914	710		
Gesamt-Varianz	35	232.421	6.641		

Patient 9 TABELLE 41 VERSUCHSREIHE II

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	5	1.833	367	-	-
Zwischen Quaddel-Typen	1	92.011	92.011	100'00	0'1 %
Vergl. NaCl mit NS und RS (Farbst.)	1	1.764	1.764	2'13	-
Vergl. NaCl mit NS und RS (Hy'ase)	1	23.053	23.053	27'84	0'1 %
Vergl. RS mit NS (Farbst.)	1	21	21	-	-
Vergl. RS mit NS (Hy'ase)	1	2.611	2.611	3'15	-
Zwischen Lokalisationen	1	274	157	-	-
Lokalisationen x Quaddel-Typen	2	1.170	585	-	-
Rest-Varianz	21	17.398	828		
Gesamt-Varianz	35	140.135	4.004		

Patient 10 TABELLE 42 VERSUCHSREIHE II

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Probanden	9	23.423	2.603	4'28	0'1 %
Zwischen Quaddel-Typen	1	1.247.738	1.247.738	100'00	0'1 %
Vergl. NaCl mit RS und NS (Farbst.)	1	28.178	28.178	46'34	0'1 %
Vergl. NaCl mit RS und NS (Hy'ase)	1	311.581	311.581	100'00	0'1 %
Vergl. RS mit NS (Farbst.)	1	42	42	-	-
Vergl. RS mit NS (Hy'ase)	1	66	66	-	-
Verfahren x Probanden	45	107.165	2.381	3'92	0'1 %
Zwischen Tieren (Innerh. Prob.)	50	41.666	833	1'37	5 %
Zwischen Lokalisationen (Innerh. Prob.)	20	29.283	11.464	2'41	0'1 %
Lokalisationen x Quaddel-Typen	20	25.716	1.286	2'11	1 %
Rest-Varianz (Innerh. Prob.)	210	127.753	608		
Gesamt-Varianz	359	1.942.611	5.411		

Gesamt-Prüfung

TABELLE 43 Patienten-VERSUCHSREIHE II

Mittelwerte für die einzelnen Patienten

Pat.	Farbstoff-Quaddel			Farbstoff + Hy'ase-Quaddel		
	NaCl	RS	NS	NaCl	RS	NS
1-	120	162	148	242	291	291
2-	129	148	135	224	297	106
3-	149	173	176	207	258	251
4-	115	143	144	167	258	289
5-	127	144	159	192	378	296
6-	123	147	150	204	285	298
7-	122	162	147	183	276	290
8-	127	150	165	200	285	320
9-	123	160	148	218	323	297
10-	135	155	157	200	261	290
	127	154	153	204	291	293

TABELLE 44

Herrn Prof. Dr. W. SEITZ danke ich für die Überlassung des Themas und Herrn Dr. H. MATHIES für die Überwachung der Versuche und seiner ständigen Unterstützung.
Herrn Dipl. Math. K. LIEBRICH bin ich für die Durchführung der statistischen Berechnungen dankbar.

LITERATURVERZEICHNIS

1) ANSELL, B.M., ANTANINI, F., GLYNN, L.E.:
Clin. Sci. 12, (1953), 367

2) ARMENTANO, L. und Mitarb.:
Dtsch. med. Wschr. 62 (1936), 1325

3) ASBOE-HANSEN, G.:
Acta dermat.-venereol. 30 (1950), 338

4) ATLAS, D., GABERMAN, P., EISENBERG, H.:
Ann. Rheum. Dis. 10 (1951), 418

5) AUQUIER, L.: Reb. Rheumatisme 16 (1949), 295

6) BADIN, I., SCHUBERT, M., VORMAS, M.:
J. Clin. Inv. 34 (1955), 1317

7) BAGGI, G.F., PRODI, G.:
Proc. Sod. Exp. Biol. Med. 85 (1954), 160

8) BARTHELHEIMER, H.:
Z. exper. Med. 117 (1951), 364

9) BERGAMINI, L. et NOVILI, L.:
Riv. ital. Ginecol. 35 (1952), 62

10) BÜCHNER, M., SCHÖNE, W.:
Hoppe-Sylers Z. 303 (1956), 102

11) CAPRIO, I.M. Di., RANTZ, L.A. and RANDALL, E.:
Arch. int. med. 89 (1952), 374

12) COHEN, H.: Ann. Rheum. Dis. London 8 (1948), 31

13) COHEN, I.: Pediatr. 5 (1950), 909

14) COSTE, F., BOUREL, M., IMBERT, P.:
Rev. Rheum. 19 (1952), 93 Editorial Lancet 266 (1954), 454

15) COSTE, F.: Rev. Rheum. 19 (1953), 93

16) CLEAN Mc, D.J.:
Path. Bact. 53 (1941), 156

17) CROWLEY, N.: J. Path. Bact. 56 (1944), 27

18) DEICHER, H.: Klin. Wschr. 39 (1961), 612

19) DORFMAN, A.: Ann. N. Y. Acad. Sci. 52 (1950), 1098

20) DORFMAN, A., REIMESS, J.:
Amer. J. Dis. Childr. 77 (1949), 106

21) DURAN-REYNOLS, F.:
Bact. Rev. 6 (1942), 197

22) EPPINGER, H.: Klin. u. Path. d. Perm. Stö. Wien; Übersichtsreferat Rheuma, D. ang. Arzt 6 (1953) 112

23) EVERS, A.: zit. bei Schliephake, E. (66)

24) FELDBERG, W.:
Int. Arch. Allergy Applied Immunol. 8 (1956), 15

25) FISCHMAN, W. H. u. M.:
J. Klin. Invest. 30 (1951), 685

26) GIBIAN, H.: Mucopolysaccharide u. Mucipolysaccharidasen VI. Band Einzeldarst. aus d. Gebiet d. Biochemie (1959), 125 Franz Deuticke, Wien

27) GIBIAN, H.: Mucopolysaccharide u. Mucopolysaccharidasen VI. Band (1959), 225, Franz Deuticke, Wien

28) GOOD, A., GLICK, D.:
I. Infect. Dis. Chicago 86 (1950), 38

29) GRAIS, M. L. and GLICK, D.:
J. Infect. Dis. 85 (1949), 101

30) GUERRA, F. und BENSLEY, J.:
Science (NY.) 103 (1946), 686

31) HARTMANN, F., EVERS, A., GRÜNE, H.:
Z. Rheumaforschg. 12 (1952)

32) HARTMANN, F.:
Z. Rheumaforschg. 11 (1952), 65

33) HARTMANN, F. und MATIJEVIC, G.:
Z. f. Rheumaforschg. 11 (1952), 23

34) HARRIS, T. N., FRIEDMAN, S.:
Amer. J. Dis. Childr. 77 (1949), 561

35) HEINLEIN, H., RATSCHECK, R.:
Ärztl. Wschr. 385 (1952)

36) HILLER, E.: zit. bei Schliephake, E. u. Smets, R. (66)

37) HUNZINGER, W. u. M.:
Exper. 5 (1949), 479

38) JAHNKE, K. H.:
Ärztl. Wschr. 6 (1951), 1153

39) JAWORSKY, A.A., FARLEY, I.E.:
J.Pediatr.Ann. 37 (1950), 697,5

40) KELMEN, E.: Ärztl.Wschr. 3 (1948), 707

41) KENDALL, J. a. assosiates:
J.Biol.Chem. 118 (1937), 61

42) KLINGE, R.: zit. b. Klemperer, A. (43)

43) KLEMPERER, A.:Amer.J.Med. 10 (1951), 405

44) LANDIS, U., ARMENTANO, L.:
Dtsch.med.Wschr. 62 (1936), 1325

45) LEONHARTSBERGER, F.:
Wien.Zschr.inn.Med. 5 (1954), 202

46) MASSEL, B.F., COHEN, W.B., JONES, D.T.:
Pediatr. 5 (1950), 909

47) MAHAUX, J., NAURIECE, P.:
Ann.D'Endocrinol. 14 (1953), 267

48) MATHIES, H.: Fortschr.d.Med. 74 (1956), 35

49) MENKIN, V.: Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 77 (1951), 592

50) MEYER, K.: Physiol.Rev. 27 (1947), 335

51) MEYER, K. u. PALMER, E.:
Ärztl.Wschr. 6 (1951), 1155

52) MEYER, K. u. RAGAN, C.:
J.Clin.Invest. 28 (1949), 56

53) NILSON, W.: Biochem.Zschr. 291 (1937), 254

54) PERLICK, E.: Plasma (1953), 2

55) PIEPER, J. u. HEINE, F.:
Klin.Wschr. 34 (1956), 595

56) QUINN, R.W.: Ann.N.Y.Acad.Sci. 52 (1950), 1118

57) RAGAN, C.: Proc.Soc.Exper.Biol.a.Med. 63 (1956), 572

58) REY, W. van, FINCKH, R.:
Klin.Wschr. 35 (1957), 540

59) ROBBES, G., GUERRA, F.:
Arch.int.Cardiol.Med. 17 (1947), 733

60) ROBERTSON, M.W., BAUER, W.:
J. Biol. Chem. 133 (1940), 261

61) ROPES, M.W.: Ann. Rheum. Dis. 7 (1948), 35

62) RÖSSING, P.: Ärztl. Wschr. 9 (1954), 544

63) RÖSSLER, A.: Zschr. Orthop. 86 (1955)

64) SCOTT, G.W., WILLIAMS, P.O.:
Biochem. J. 56 (1954), 504

65) SCHÜRCH, O., VOLLIER, G.:
Schweiz. med. Wschr. 80 (1950), 711

66) SCHLIEPHAKE, E. und SMETS, R.:
Münch. med. Wschr. 97 (1955), 56

67) SCHMIDT, H. u. M.:
Dtsch. med. Wschr. 75 (1950), 790

68) SCHMIDT, J.: zit. bei Schliephake, E. (66)

69) SEIFTER, J. u. M.:
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 72 (1949), 277

70) SIMON, Kl.: Materia medica Nordmark VI/11, VII/1 Dez. 1954/Jan. 1955

71) STEPANTSCHITZ, G.:
Öst. A. Kongr. d. van-Sweeten-G. (Sept. 1953)

72) STÖRMER, A.: Dtsch. med. Wschr. 703 (1953), 739

73) SUNDBLAD, L.:
Acta. Orthop. Scand. 20 (1948), 105

74) SÜDHOF, H.: Klin. Wschr. 30 (1952), 86

75) TERBRÜGGEN, A.:
Dtsch. Med. J. 5 (1954), 312

76) VALDIGUIÉ, P.:
Gaz. med. France 57 (1950), 409

77) WILHELMI, G.:
Helv. Physiol. Acta 14 (1956), C47-C49

LEBENSLAUF

Als zweiter Sohn von acht Kindern des Herrn Dr. med. Hugo Kroth und seiner Ehefrau Charlotte, geb. Suttner, kam ich am 1. 6. 1936 in München zur Welt.
Nach fünfjähriger Volksschulzeit in Breitbrunn am Ammersee trat ich 1948 in die zweite Klasse Oberschule in Kloster Scheyern ein. Ein Jahr später kam ich nach München zur Privatschule Adam, 1950 in das Wittelsbacher Gymnasium München, wo ich 1956 auch das Abitur ablegte. Im darauffolgenden Winter 1956/57 begann ich in München das Medizinstudium, 1959 bestand ich hier die ärztliche Vorprüfung und begann im Wintersemester 1959/60 mit meiner Dissertationsarbeit an der Medizinischen Poliklinik der Universität München.
Am 1. 6. 1962 legte ich hier die ärztliche Prüfung ab und bekam am 12. 6. 1962 die Berechtigung als Medizinalassistent.